Prix Gobley 1901 (4)

Sur la Cocaïne et sa constitution

— par Mr Tommelet —

présenté pour le Prix Gobley 1901

Prix Gobley 1901 (4)

Sur la Cocaïne.

sa constitution.

La Coca.

Parmi les Erythroxylon (Linacées-Erythroxylées) qui habitent la région intertropicale, l'espèce la plus intéressante au point de vue thérapeutique est l'Erythroxylon Coca (Lam.)

Cette plante semble originaire des pays d'où on l'exporte aujourd'hui, c'est-à-dire de l'Amérique du Sud. On la trouve en grande quantité dans les Andes du Pérou, de la Nouvelle-Grenade, de la Bolivie, de la république Argentine, du Brésil. Son principal centre de culture est à La Paz, en Bolivie. Et la consommation s'est élevée si rapidement dans ces derniers temps, que le Pérou et la Bolivie exportent annuellement 22 millions et demi de livres de feuilles sèches.

Aussi a-t-on essayé de cultiver la Coca dans les Indes hollandaises et dans les Indes anglaises. Dans les premières, les résultats obtenus ont été assez bons. Les premières tentatives faites aux Indes anglaises remontent à 1870. La plante avait tout d'abord été introduite à Ceylan par le jardin botanique de Kew; mais la culture avait été peu développée à cause de la faible consommation locale. En 1873, de nouvelles expériences furent faites à Sikkim, mais les résultats furent peu satisfaisants, car

la trop grande altitude de cette région et son climat sont défavorables à ce genre de culture. Aussi, en 18[illegible] le gouvernement de Madras renouvela les essais, dans les régions basses des Nilgiris. Et, récemment, les savants attachés au jardin botanique des Nilgiris ont publié à ce sujet un rapport très favorable. En sorte que la coca indienne entrera sans doute dans un avenir rapproché en concurrence avec la coca de l'Amérique du Sud.

Bien avant la conquête du Pérou et c'est un usage qui s'est continué jusqu'à nous, les Indiens se servaient des feuilles de coca quand ils avaient à accomplir un travail pénible ou un voyage fatigant. Ils les employaient comme masticatoires soit seules soit après les avoir pétries pour les rendre plus sapides avec de la chaux ou des cendres de végétaux et mises sous forme de boulettes. L'usage des feuilles de coca ainsi pétries supprime surtout la fatigue, la faim et la soif. C'est pour ce motif qu'on les considéra longtemps comme un médicament d'épargne et antidéperditeur, succédané du thé et du café. Mais en réalité, employée comme masticatoire la feuille de coca anesthésie seulement [illegible], mais [illegible] les jours un temps [illegible]. C'est cette mise en lumière des propriétés anesthésiques de la coca qui a développé considérablement son emploi thérapeutique auquel contribua aussi dans la suite la découverte de la cocaïne.

Les premières recherches faites en vue d'extraire des feuilles de coca un principe défini sont dues à Niemann (Ann. 114, p. 213;

Il en retira le premier un alcaloïde cristallisé, la cocaïne. Depuis des travaux plus récents ont établi l'existence tant dans la coca du Pérou que dans les variétés très voisines d'un assez grand nombre d'autres alcaloïdes.

En 1885, Merck (Ber. d. ch. 18, 1594) et Skraup (Mon. f. Ch. 6, 556) isolaient de la coca du Pérou la benzoylecgonine ; en 1887 Hesse (Ph. Ztg. 32, 407, 668) retirait les α- et β-truxilline de la coca de Truxillo ; des alcaloïdes extraits de la coca de Java, Giesel isolait en 1887 (Ph. Ztg. 34, 516) la cinnamylcocaïne, puis en 1891, la tropacocaïne (Ph. Ztg. 38, 419). Enfin, en 1889, les feuilles de coca de Cusco avaient fourni à Liebermann (Ber. d. Ch. 22, 675) deux nouvelles bases : l'hygrine et la cuscohygrine.

Les formules chimiques attribuées à ces alcaloïdes sont les suivantes :

1.	Cocaïne	$C^{17}H^{21}AzO^4$
2.	Cinnamylcocaïne	$C^{19}H^{23}AzO^4$
3.	α-truxilline	$(C^{19}H^{23}AzO^4)^2$
4	β —	$(C^{19}H^{23}AzO^4)^2$
5.	Benzoylecgonine	$C^{16}H^{19}AzO^4$
6.	Tropacocaïne	$C^{15}H^{19}AzO^2$
7	Hygrine	$C^8H^{15}AzO^2$
8.	Cuscohygrine	$C^{13}H^{24}AzO^2$

En outre de ces principes, les feuilles des diverses variétés de Coca renferment toutes un corps cireux de composition

variable en d'autres principes indifférents qu'elles abandonnent à ces dissolvants.

La cire de la coca du Pérou renferme à côté d'une forte proportion de β-cérotinone $C^{53}H^{106}O$, en lamelles blanches fondant à 80° de la palmityl β-amyrine ($C^{46}H^{82}O^{2}$) soluble dans l'alcool, l'éther et le benzène. C'est une substance dextrogyre (α = +54°,5 en solution benzénique à 15°) qui se dédouble en ~~alcool~~ acide palmitique et β-amyrine $C^{30}H^{50}O$ alcool cristallisé fondant à 196° et dextrogyre (α = +94°,2)

La cire de la coca de Truxillo renferme un peu moins de β-cérotinone.

Entre les principes précédents, le coca de Java renferme de la cérine, un éther de l'acide myristique et de l'acide oxycérotique (Hesse Ann. 271,). On y trouve encore du tannin (Niemann) et de la cocétine ($C^{14}H^{22}O^{10}$, $2(H^{2}O)$) composé rappelant la quercétine.

Hesse (Ann. 271, 180) a isolé des coca de Bolivie, une matière colorante qui semble identique à la carottine.

La Cocaïne

La cocaïne, l'alcaloïde le plus important des feuilles de coca a été découverte en 1860 par Niemann (Ann. 114, 213), et sa formule exacte $C^{17}H^{21}AzO^{4}$ a été donnée pour la première fois par Lossen (Ann. 133, 351).

Extraction de la cocaïne. Le rendement des feuilles de coca en cocaïne est très variable; elles s'appauvrissent en alcaloïdes avec le temps et surtout si elles ont été emballées humides. En même temps que la cocaïne diminue la proportion des alcaloïdes incristallisables augmente. — Selon Lyons, les feuilles récemment importées fournissent de 5 à 8 gr. pour 1000 de cocaïne, dont la moitié seulement peut cristalliser.

La cocaïne est surtout localisée dans les feuilles de coca. La racine n'en renferme pas, tandis que l'écorce du tronc en a donné dans un cas 0,366 p.% (Journ. Ph. Ch. 5e série, XIII, 119).

On peut extraire la cocaïne des feuilles de coca par plusieurs procédés.

Procédé Niemann. Les feuilles contusées sont mises à digérer dans l'alcool à 85° acidulé par l'acide sulfurique. Après quelques jours de contact, on exprime. La teinture obtenue est alors additionnée d'un lait de chaux et abandonnée au repos. On décante la liqueur alcaline qui contient la cocaïne soluble dans un excès d'alcali. On neutralise alors par l'acide sulfurique et on retire l'alcool par distillation. Le résidu de la distillation, sous forme d'extrait noir verdâtre est repris par l'eau qui dissout le sulfate de cocaïne pour le filtrer. Le liquide clair est alors additionné de carbonate de soude qui précipite la cocaïne avec quelques impuretés. Le dépôt [illegible]

est épuisé à l'éther, pour enlever la cocaïne ; à l'évaporation des liqueurs éthérées laisse un résidu amorphe de cocaïne qu'on purifie par cristallisation répétée dans l'alcool (Ann. 114, 213)

2. Procédé Lossen. Les feuilles de coca sont traitées par de l'eau à la température de 60°-80° ; la solution est additionnée d'acétate basique de plomb. Le filtrat, on précipite l'excès de plomb sous forme de sulfate par le sulfate de sodium et la liqueur filtrée à nouveau est additionnée de carbonate de sodium jusqu'à faible réaction alcaline. On extrait la cocaïne mise en liberté par agitations répétées du liquide aqueux avec l'éther. Les liqueurs éthérées soumises à l'évaporation abandonnent la base encore impure. Pour la purifier, on la transforme en chlorhydrate, on lave et la solution de ce sel on la dialyse. On précipite la base de la solution au moyen du carbonate de sodium ; on la recueille et on la fait recristalliser dans l'alcool. (Ann. 133, 351)

3. Procédé Bignon — M. Bignon (Journ. Ph. et Ch. 5e série, XIV, 108) préconise l'emploi des hydrocarbures liquides : benzène et pétrole léger pour l'extraction de la cocaïne.

On fait macérer les feuilles de coca, pendant 48 heures dans une solution de carbonate de sodium, on les fait ensuite sécher, puis on les épuise par déplacement avec l'un des dissolvants ci-dessus. L'hydrocarbure dissout la cocaïne mise en liberté. Le liquide obtenu est abandonné au repos puis après décantation, agité avec de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique. La cocaïne passe à l'état de chlorhydrate et se dissout dans la liqueur aqueuse. Le sel de cocaïne est à peu près

pur. On retire l'alcaloïde obtenu en le précipitant par le carbonate de sodium.

Purification de la cocaïne. La séparation rigoureuse de la cocaïne d'avec les alcaloïdes qui l'accompagnent est une opération très délicate

1. Procédé Williams. (Chem. Drug. 1887, 291) On transforme la cocaïne en chlorhydrate que l'on dissout dans l'alcool absolu; on ajoute alors à la solution alcoolique, 5 fois son volume d'éther absolu. Le chlorhydrate de cocaïne se dépose - Le liquide surnageant reste laiteux, si l'alcaloïde est impur. Le chlorhydrate est recueilli, lavé à l'éther et pour avoir la cocaïne, on précipite la solution du sel par la soude et on fait recristalliser l'alcaloïde dans l'alcool.

2. On additionne l'alcaloïde d'eau puis d'acide bromhydrique jusqu'à neutralité. On chauffe et on ajoute du bromure de potassium pulvérisé jusqu'à saturation - A froid, il se dépose un bromure double de cocaïne et de potassium - Le magma cristallin est essoré, lavé avec une solution saturée froide de bromure de potassium. Quand le liquide passe incolore on arrête les lavages. On verse alors de l'eau bouillante dans l'entonnoir; le liquide obtenu est additionné de soude et épuisé à l'éther. Celui-ci évaporé laisse la cocaïne bien cristallisée et incolore. (Grandval et Valser)

Propriétés physiques de la Cocaïne. La cocaïne cristallise dans l'alcool en prismes monocliniques à quatre ou six faces; l'ammoniaque et la soude la précipitent des solutions aqueuses de ses sels, mais une addition d'eau la redissout et cette nouvelle solution abandonne

bientôt de petites aiguilles brillantes de cocaïne anhydre (Liebermann)

La cocaïne fond à 98°. elle est peu soluble dans l'eau froide, $\frac{1}{700}$ d'après Liebermann, $\frac{1}{1300}$ d'après Paul, sa solution a une saveur amère et une réaction alcaline; elle est plus soluble dans l'eau chaude, et facilement dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la ligroïne, la vaseline, l'essence de térébenthine, les corps gras.

Elle est lévogyre. En solution chloroformique, à la température de + 20° elle a un pouvoir rotatoire spécifique donné par la formule

$$[\alpha_D] = -(-15,827 + 0,005848 \times q)$$

dans laquelle q représente la proportion en centièmes de chloroforme dans cent parties de solution. (Antrick. Ber. d. Ch. 20, 321)

<u>Propriétés chimiques de la cocaïne</u>: La cocaïne se comporte comme une base tertiaire ayant un groupe CH^3 lié à l'azote (Herzig et Meyer. Ber. d. Ch. 27, 319). A ce titre, elle donne des sels avec les acides et peut fixer les chlorures, bromures ou iodures alcooliques

C'est en même temps un éther sel: elle se saponifie en effet, facilement. Une solution de cocaïne, évaporée à sec, puis reprise par l'eau et évaporée à nouveau donne une liqueur qui rougit déjà le tournesol (Flückiger. Journ. Ph. et Ch. 5e série, XIII, 614). Si on fait bouillir pendant quelque temps la cocaïne avec de l'eau, la décomposition va plus loin et l'alcaloïde est dédoublé intégralement en alcool méthylique et en une acide à fonction basique $C^{16}H^{19}AzO^4$ ou benzoylecgonine:

$$\underset{\text{cocaïne}}{C^{17}H^{21}AzO^4} + H^2O = \underset{\text{benzoylecgonine}}{C^{16}H^{19}AzO^4} + \underset{\text{alc. méthylique}}{CH^4O}$$

Dans ces circonstances il n'y a pas fixation d'H^2O. Mais si on chauffe la cocaïne en tube scellé avec de l'eau à 100° ou si on la fait bouillir avec une solution d'alcali caustique, l'hydrate de baryte ou d'un acide minéral, le dédoublement est plus complet et atteint la benzoylecgonine. Il y a, dans ce cas, fixation de $2H^2O$ et on obtient en définitive de l'alcool méthylique, de l'acide benzoïque et une base: $C^9H^{15}AzO^3$ d'ecgonine.

$$C^{17}H^{21}AzO^4 + 2H^2O = C^6H^5-CO^2H + CH^4O + C^9H^{15}AzO^3$$

Cocaïne — ac. benzoïque — alc. méth. — ecgonine

(Lossen - Ann. 133, 351; Calmels et Gossin, C. R. 100, 1143)

La cocaïne subit encore une décomposition analogue quand on la chauffe en tube scellé à 140° avec une solution saturée de HCl dans l'acide acétique, mais, dans ce cas, l'ecgonine mise en liberté dans la saponification se déshydrate et donne, par perte de $1(H^2O)$, l'anhydroecgonine.

La cocaïne est donc doublement éther-sel: l'ecgonine en tant qu'acide est éthérifiée par l'alcool méthylique et en tant qu'alcool éthérifie l'acide benzoïque.

Ecgonine	$C^{19}H^{15}AzO^3$
Benzoylecgonine	$C^{19}H^{14}AzO^3(CO\,C^6H^5)$
Cocaïne	$C^{19}H^{13}AzO^3(CO\,C^6H^5)(CH^3)$ Méthyl-benzoyl-ecgonine

Dérivés immédiats de la Cocaïne.

Par sa fonction basique la cocaïne peut former soit des sels avec les acides, soit des sels d'ammonium quaternaires avec les dérivés alcooliques.

A) Sels de Cocaïne _

a) Chlorhydrate de Cocaïne – $C^{17}H^{21}AzO^4, HCl + 2H^2O$.

Préparation. On délaie la cocaïne dans l'eau ou dans l'alcool faible et on ajoute la quantité d'acide chlorhydrique strictement nécessaire

pour la transformer en chlorhydrate on concentre ensuite à une température inférieure à 100°. Il faut éviter tout excès d'acide chlorhydrique qui saponifie plus ou moins la cocaïne pendant la concentration. Pour la même raison il faut concentrer à une température inférieure à 100° et éviter d'avoir des liqueurs par trop étendues.

Propriétés physiques. Le chlorhydrate de cocaïne cristallise dans l'alcool faible en prismes courts anhydres; dans l'eau il donne des aiguilles incolores retenant $2(H^2O)$: c'est le sel médicinal.

Quand il est anhydre, il fond selon Antrick à 181°,5; selon Hesse (Ann. 276, 343), à 162° il éprouve une demi fusion, puis il se boursoufle, dégage des gaz et ne fond complètement qu'à 186°.

C'est un sel lévogyre: en solution dans l'alcool étendu, son pouvoir rotatoire est donné par la formule:

$$[\alpha_D] = -[52,18 + 0,1588\,q]$$

dans laquelle q est le nombre de centièmes en poids d'alcool étendu pour 100 p. de la solution (Antrick. Ber. d. Ch. 20, 321). — M. Hérissey (Journ. Ph. et Ch. 6e série VII, 61) a trouvé que le pouvoir rotatoire du sel en solution aqueuse était un peu supérieur à celui qu'il possède, quand il est en solution dans l'alcool. Le même auteur a trouvé que l'eau à la température de l'ébullition est sans influence sur ce pouvoir rotatoire.

Propriétés chimiques. La base est précipitée par les alcalis.

Le chlorhydrate donne quelques chlorures doubles avec certains chlorures métalliques.

Il s'unit au chlorure mercurique pour donner $C^{17}H^{21}AzO^4, HCl, HgCl$

peu soluble dans l'eau et fondant à 123°

Il donne un chloroplatinate $(C^{17}H^{21}AzO^4, HCl)^2 + PtCl^4$ sous forme de précipité blanc jaunâtre et un chloro aurate $C^{17}H^{21}AzO^4.HCl + AuCl^3$ précipité jaune d'or facilement décomposé.

Le ferrocyanure de potassium donne dans une solution de chlorhydrate de cocaïne une poudre blanche peu soluble dans l'eau : ferrocyanure acide de cocaïne (Beckürts. Arch. Pharm. 228, 347) La formule est : $(C^{17}H^{21}AzO^4)^2 . FeCy^6H^4$

La pureté du chlorhydrate de cocaïne est facile à contrôler par l'essai de son point de fusion et de son pouvoir rotatoire. Il doit de plus être combustible sans résidu et donner avec l'eau les acides chlorhydrique, azotique et même sulfurique concentré une solution incolore (hygrine)

b) <u>Bromhydrate de Cocaïne</u> $C^{17}H^{21}AzO^4, HBr + 2H^2O$

Il cristallise de sa solution en prismes transparents (Lyons. Journ. Ph. et Ch. 5e série. XIII. 197)

c) <u>Autres sels de Cocaïne</u>

L'<u>azotate</u> s'obtient en précipitant une solution de chlorhydrate par l'azotate d'argent (Lavaux. Journ. Ph. et Ch. 5e série XXIII).

Le <u>sulfate</u> est cristallisable

La cocaïne se combine encore à l'<u>acide borique</u> : le sel est peu soluble dans l'eau.

Quant aux sels de cocaïne à base d'acides organiques, on connait <u>l'oléate</u>, <u>le citrate</u> <u>le benzoate</u>. L'acide oxalique donne un <u>dioxalate</u> $C^{17}H^{21}AzO^4, C^2O^4H^2$, obtenu en mélant deux solution

dans l'éther [illegible] de cocaïne [illegible] acide [illegible] oxalique [illegible] est cristallisé

B. Combinaisons de la cocaïne avec les éthers halogénés.

a) Iodométhylate de cocaïne. $C^{17}H^{21}AzO^4 CH^3I$. L'iodure de méthyle CH^3I ne s'unit pas à la cocaïne, même à 140°, s'il est en solution éthérée. Einhorn (Ber. D. Ch. 20 3041) a obtenu l'iodométhylate en chauffant les deux corps, en tube scellé à 100° sans aucun dissolvant.

Le corps obtenu cristallise dans l'alcool en aiguilles brillantes fondant à 64° ; peu soluble dans l'alcool absolu.

Quand il a été longtemps chauffé avec de l'eau il se décompose en acide benzoïque et iodométhylate de l'éther méthylique de l'anhydro ecgonine.

A 140°, l'acide acétique saturé de HCl le transforme en iodo-méthylate d'anhydroecgonine.

b). Chlorométhylate de cocaïne $C^{17}H^{21}AzO^4, CH^3Cl$ on l'obtient en traitant par le chlorure d'argent l'iodométhylate en suspension dans l'eau. Il fond à 152°.

Réactions qualitatives de la Cocaïne et de ses sels.

Les solutions aqueuses de cocaïne et de ses sels donnent avec l'iodure de potassium ioduré un précipité d'un beau rouge, sensible au $\frac{1}{10000}$. Le tannin et l'acide phosphomolybdique sont aussi très sensibles.

L'acide picrique ne précipite immédiatement que les solutions concentrées ; il faut quelques minutes pour avoir un précipité dans une solution au $\frac{1}{1000}$.

Les alcalis caustiques et l'ammoniaque précipitent la cocaïne de ses solutions, peu diluées sous forme cristalline. En solution concentrée, on obtient l'alcaloïde amorphe qui devient peu à peu cristallin. Les carbonates et les bicarbonates alcalins agissent comme les alcalis dans ce dernier cas.

Le chloroplatinate se précipite dans une solution au $\frac{1}{400}$. Le précipité de chloro-aurate est immédiat dans une solution au $\frac{1}{3000}$.

Greitherr (Journ. Ph. et Ch. 5e série XI, 500) indique pour la cocaïne la réaction suivante : on mélange 2 à 3 gouttes de la solution de cocaïne avec 2 à 3cc d'eau de chlore et on ajoute 2 à 3 gouttes d'une solution à 2 % de chlorure de palladium ; il se fait un précipité rouge que l'eau décompose lentement. Ce précipité est insoluble dans l'alcool et l'éther mais soluble dans une solution d'hyposulfite de sodium.

Lerch et Schärges (Journ. Ph. et Ch. 5e série XX, 501) recherchent la cocaïne en se basant sur le fait qu'elle est saponifiée par ébullition prolongée avec l'eau. On constate alors la présence d'acide benzoïque. La solution aqueuse froide de cocaïne est additionnée d'une goutte de perchlorure de fer ; si on chauffe, la coloration jaune passe au rouge.

On peut encore évaporer à sec la solution de cocaïne en présence de 1c³ d'acide azotique de D = 1.4. Après refroidissement on ajoute au résidu une goutte de potasse en solution alcoolique ; il ne se produit rien à froid, mais la masse se colore en violet intense, si on la porte à la température du bain-marie. La réaction se produit mieux en présence d'alcool amylique. — L'atropine donne cette réaction directement

à froid, ce qui la distingue de la cocaïne (Freiborne, Journ. Ph. et Ch. 5e Série. XXVI. 264).

Giesel caractérise la cocaïne au moyen du permanganate de potassium. Un centigramme du chlorhydrate de l'alcaloïde est dissous dans 2 gouttes d'eau; on ajoute Q. S. d'une solution de permanganate au $\frac{1}{300}$. Il se fait un sel d'alcaloïde violet insoluble qui prend quelquefois l'aspect cristallin.

La réaction la plus caractéristique de la cocaïne est la suivante: une petite quantité de l'un de ses sels est additionnée de quelques gouttes d'acide azotique fumant, on évapore à sec et on reprend la masse séchée par une solution alcoolique de potasse. Il se développe l'odeur de la menthe poivrée (Ferreira da Silva. C. R. 111). Cette odeur est due au benzoate d'éthyle formé (Békal. Bull. Soc. Chim. (3), 4, 690). C'est là une réaction très sensible, mais qui appartient aussi à l'aconitine et à l'acide hippurique.

Enfin M. Sonnié-Moret (Th. inaug. 1929) caractérise la cocaïne par l'examen microchimique des précipités que donnent ses solutions avec certains réactifs.

Dédoublement de la Cocaïne

L'ecgonine étant le produit essentiel du dédoublement de la cocaïne, l'étude des dérivés de la première revient donc à l'étude de ceux de la seconde, et même, c'est après l'ecgonine que vient en réalité la cocaïne. Mais pour celle-ci, sa nature de principe immédiat et l'ordre historique devaient faire mettre l'examen de ses propriétés avant les corps qu'on en retire par la voie analytique.

Ecgonine.

Formations et Extraction. L'ecgonine a pour formule $C^9H^{15}AzO^3$. Elle prend naissance dans différentes réactions:

1° Lossen le premier a établi l'équation du dédoublement de la cocaïne, par fixation de $2(H^2O)$; il obtint de l'ecgonine, de l'alcool méthylique et de l'acide benzoïque:

$$\underset{\text{cocaïne}}{C^{17}H^{21}AzO^4} + 2H^2O = CH^4O + C^6H^6O^2 + \underset{\text{ecgonine}}{C^9H^{15}AzO^3}$$

Cette réaction se réalise facilement quand on chauffe la cocaïne à 100° en tube scellé avec une solution concentrée de HCl. Pour isoler l'ecgonine, on agite d'abord la solution aqueuse avec de l'éther qui enlève l'acide et l'éther benzoïques formés. On évapore ensuite la solution aqueuse à siccité au B.M. Le résidu formé de chlorhydrate d'ecgonine est lavé à l'alcool absolu, redissous dans l'eau et la solution aqueuse traitée par l'oxyde d'argent. Il se fait du chlorure d'argent et l'ecgonine mise en liberté reste en solution. La liqueur filtrée puis évaporée à sec au B.M donne l'ecgonine cristallisée.

2° Einhorn (Ber. d. Ch. 21, 3036) a pu reproduire l'ecgonine

par l'action du permanganate en solution alcaline sur son produit de déshydratation : l'anhydro ecgonine.

3° La cocaïne n'est pas le seul alcaloïde des feuilles de coca susceptible de fournir l'ecgonine par hydratation. La cinnamylcocaïne, les α et β truxillines sont susceptibles d'une décomposition analogue mais la nature de l'acide aromatique mis en liberté en même temps que l'ecgonine et l'alcool méthylique, est variable : acide cinnamique et deux acides isomériques les acides truxilliques.

Bien mieux, on a pu isoler des produits de la saponification des alcaloïdes bruts d'autres acides : isocinnamique, allocinnamique, homococamique, isohomococamique qui fait supposer l'existence dans la feuille de coca d'autres alcaloïdes, non encore isolés et de constitution rappelant celle de la cocaïne.

Pour extraire l'ecgonine on peut donc avoir recours au mélange des bases amorphes provenant de l'extraction de la cocaïne, on les soumet à une ébullition d'une heure avec l'acide chlorhydrique. Après refroidissement on sépare par filtration les acides aromatiques qui se déposent sous forme d'un mélange huileux. La solution chlorhydrique est ensuite évaporée au B.M. Le chlorhydrate d'ecgonine est soumis ensuite à deux ou trois cristallisations, après quoi il est parfaitement pur.

Henriques (Ber. d. Ch. 28. Referate. 83) a donné pour l'extraction des alcaloïdes du coca un procédé basé sur le principe suivant : Les alcaloïdes dérivés de l'ecgonine donnent avec une solution de sulfocyanate de zinc un précipité formé d'un sel double $(CAzS)^2Zn + 2(A, CAzSH)$, (A étant

l'urine (les lates); peu soluble dans l'eau plus dans les acides minéraux, mais insoluble dans une solution à 2 ou 10% de sulfocyanate de zinc dans l'eau. On se débarrasse ainsi facilement des matières extractives solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Les alcalis caustiques et leurs carbonates décomposent facilement ces sulfozincates, en mettant en liberté la base et précipitant le zinc à l'état d'oxyde ou de carbonate.

On fait d'abord un extrait avec les feuilles, puis on traite celui-ci par une solution de sulfocyanate de zinc ou par un mélange de sulfate de zinc et de sulfocyanate de potassium. On peut encore faire l'extraction par une solution de sulfate de zinc, puis précipiter par le sulfocyanate de potassium ou inversement. Le sel double précipité est recueilli par filtration, lavé avec une solution de sulfocyanate de zinc; on le traite ensuite par une solution de carbonate de sodium qui met les alcaloïdes en liberté. Leur mélange servira à l'extraction de l'ecgonine.

Propriétés physiques. L'alcool absolu abandonne l'ecgonine sous forme de prismes monocliniques (Tschermak. Foch. Ber. d. Ch. 21, 2352). Elle fond en brunissant à 198°; à 205° après dessiccation à 140° d'après Liebermann.

Elle est très soluble dans l'eau, moins dans l'alcool absolu, insoluble dans l'éther.

L'ecgonine est lévogyre.

Propriétés chimiques. L'ecgonine, outre qu'elle jouit des réactions des bases tertiaires, réagit sur les anhydrides d'acides pour donner de véritables éthers-sels saponifiables par les alcalis; ces éthers sont eux-mêmes capables de fournir avec les alcools une autre série d'éthers ...

Il existe donc dans la formule de l'ecgonine un hydroxyle alcoolique et un groupement acide $-CO^2H$, suivant :

$$C^9H^{15}AzO^3 = C^8H^{13}Az(OH)(CO^2H)$$

De sorte, qu'en appelant R_1 et R_2 des radicaux alcooliques, l'ecgonine pourra donner lieu à trois séries d'éthers différents.

I	$C^8H^{13}Az(CO^2H)(O\text{-}COR_1)$	dérivés acide
II	$C^8H^{13}Az(CO^2R_2)(OH)$	— alcooliques
III	$C^8H^{13}Az(CO^2R_2)(OCOR_1)$	— acide éthérifiés

La première série : les dérivés acides s'obtiennent en faisant réagir sur l'ecgonine les anhydrides d'acide ; la deuxième en traitant l'ecgonine par la potasse en présence d'un iodure alcoolique ; la troisième série résulte de l'action d'un iodure alcoolique et de la potasse sur un dérivé de la première série ou de l'action des anhydrides d'acides sur ceux de la seconde.

L'ecgonine étant en outre une base tertiaire méthylée à l'azote elle peut fixer une molécule d'un acide monobasique ou d'un iodure alcoolique.

Action de la baryte. Calmels et Gossin (C.R. 100, 1143) avaient obtenu par l'action de la baryte sur l'ecgonine dans une distillation sèche, de l'anhydride carbonique et de l'éthylamine $C^2H^5-AzH^2$. Mais Merck (Ber. D. Ch. 19, 3002) a fait voir que la base dégagée était de la méthylamine.

Action de la poudre de zinc. Le chlorhydrate d'ecgonine par distillation sèche sur un mélange de poudre de zinc et de chaux se décompose avec production de méthylamine, de carbonate d'ammonium, d'un composé aldéhydique analogue au tropilène obtenu par décomposition de l'iodométhylate de tropidine, et un mélange de composés basiques (pyridiques, hydropyridiques et pipéridiques). Stoehr (Ber. D. Ch. 22, 1126) a pu extraire de ce mélange une base

l'α-éthylpyridine

$$\begin{array}{c} CH \\ CH \quad CH \\ CH \quad C.C^2H^5 \\ Az \end{array}$$

qu'il a identifiée par son chlorhydrate avec celle que Ladenburg avait obtenue à partir de la tropine.

Action des oxydants. Une solution de permanganate de potassium à 3% alcalinisée par la baude transforme l'ecgonine en un acide $C^8H^{13}AzO^3$ appelé par Einhorn (Ber. D. Ch. 21, 3033) acide cocaylglycolique ou cocayloxyacétique. La formation résulte du départ par oxydation du CH^3 lié à l'azote, qui est remplacé par un H. C'est donc un composé à fonction basique secondaire auquel il faut réserver le nom de nor-l-ecgonine, (Merling, Ann. 216, 340) le préfixe nor- devant marquer ce genre de transformation.

nor-l-ecgonine

$$\begin{array}{lll} CH^2 - CH & - & CH - COOH \\ | & AzH & CHOH \\ CH^2 - CH & - & CH^2 \end{array}$$

En solution sulfurique, le permanganate ne s'attaque plus au groupement basique, mais provoque la destruction du $-CO^2H$ acide avec départ de CO^2 et transforme la fonction alcoolique secondaire en une fonction cétonique. On obtient ainsi une acétone, la tropinone (Willstätter. Ber. D. Ch. 33, 1167)

tropinone

$$\begin{array}{lll} CH^2 - CH & - & CH^2 \\ | & Az.CH^3 & CO \\ CH^2 - CH & - & CH^2 \end{array}$$

L'acide chromique, agissant sur l'ecgonine donne des résultats variables avec les conditions de la réaction. En solution étendue et à froid, il donne un peu de tropinone; à +60° en solution sulfurique, les rendements sont meilleurs en tropinone. (Willstätter et Müller Ber. D. Ch. 31, 2655)

En soumettant l'ecgonine à l'action du mélange oxydant d'acide

sulfurique et de bichromate de potassium, Liebermann (Ber. d. Ch. 23, 2518) a obtenu deux nouveaux acides : un acide monobasique, l'acide ecgonique $C^7H^{11}AzO^3$, l'autre bibasique $C^8H^{13}AzO^4$, identique à l'acide tropinique, obtenu par Merling (Ann. 216, 329) en oxydant la tropine dans les mêmes conditions.

Action des déshydratants. Chauffé à 100° en tube scellé, avec du pentachlorure de phosphore et du chloroforme, le chlorhydrate d'ecgonine perd $1(H^2O)$ et donne l'anhydroecgonine (Merck. Ber. d. Ch. 19, 3003)

$$\underset{\text{ecgonine}}{C^9H^{15}AzO^3} = H^2O + \underset{\text{anhydro-ecgonine}}{C^9H^{13}AzO^2}$$

L'anhydroecgonine présente avec l'ecgonine le même rapport que la tropidine avec la tropine.

Action des alcalis. Si on la chauffe au B-M avec une solution concentrée de potasse l'ecgonine gauche perd son pouvoir rotatoire et devient dextrogyre (Einhorn et Marquardt. Ber. d. Ch. 23, 468)

Corps dérivant de l'Ecgonine par sa fonction alcoolique, ou par sa fonction acide, ou par ces deux fonctions à la fois.

I.. Ethers —

1. **Dérivés acides.** Ils sont du type $C^8H^{13}Az(CO^2H)(O.COR)$ et dérivent de l'ecgonine par remplacement de l'H de l'(OH) alcoolique par un résidu acide ; l'ecgonine y conserve libre sa fonction acide.

Benzoylecgonine $C^{16}H^{19}AzO^4 + 4H^2O = CH^3-Az-C^5H^8\left\langle\begin{matrix}CH-COOH\\ |\\ CH-O-COC^6H^5\end{matrix}\right. + 4(H^2O)$

La benzoylecgonine existe dans les feuilles de coca (Merck. Ber. d. Ch 18, 1594. Skraup. Mon. f. Ch. 6, 556).

Elle se forme quand on chauffe pendant 10 heures la cocaïne avec de l'eau

(Einhorn. Ber. d. Ch. 21, 48)

On prépare la benzoylecgonine en ajoutant dans une solution aqueuse et chaude d'ecgonine 1 molécule d'anhydride benzoïque et chauffant une heure. Après refroidissement, on épuise à l'éther. La benzoylecgonine reste insoluble. (Liebermann et Giesel. Ber. d. Ch. 21, 3198)

La benzoylecgonine forme des cristaux tricliniques (Fock Ber. d. Ch. 21. 3199). Hydratée, elle fond à 86°-87° d'après Liebermann et Giesel, à 92°, d'après Hesse (Ann. 271, 182); à 125°, elle redevient solide et ne fond plus qu'à 195° (Liebermann et Giesel).

Elle est difficilement soluble dans l'eau froide, plus facilement dans l'alcool et dans l'eau chaude, ~~plus facile~~ ainsi que dans les solutions alcalines ou acides. Elle est insoluble dans l'éther.

Chauffée en tube scellé à 100° avec HCl concentré, la benzoylecgonine se dédouble en acide benzoïque et ecgonine.

Le permanganate alcalin la transforme en nor-l-benzoylecgonine ou acide cocaylbenzoyloxyacétique. $C^{15}H^{17}AzO^{3} = Az\,C^{5}H^{8}\left\langle\begin{matrix}CH-CO^{2}H\\ |\\ CH-O.COC^{6}H^{5}\end{matrix}\right.$

Le chlorhydrate de benzoylecgonine donne un chloroaurate $C^{16}H^{19}AzO^{4},HCl$ en écailles jaunes peu solubles dans l'eau.

Cinnamylecgonine $C^{18}H^{21}AzO^{4} = CH^{3}\,Az - C^{5}H^{8}\left\langle\begin{matrix}CH-CO^{2}H\\ |\\ CH-CO^{2}-CH=CH-C^{6}H^{5}\end{matrix}\right.$

Elle a été obtenue par Liebermann en faisant réagir l'anhydride cinnamique sur ~~la~~ l'ecgonine en présence de l'eau au B.M (Ber. d. Ch. 21, 3373). Elle cristallise dans un mélange d'éther et d'alcool en aiguilles brillantes, anhydres, fondant à 216° en se décomposant. Elle est assez soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Le permanganate développe l'odeur de l'aldéhyde benzoïque

Son chlorhydrate donne un chloro-aurate et un chloroplatinate.

<u>δ-Isatropylecgonine</u>. On chauffe au B.M. pendant 2 heures 2 p. d'ecgonine avec p. d'anhydride δ-isatropique et 2 p. de benzène. La masse cristalline obtenue est épuisée au benzène, à l'eau tiède, puis le résidu est débarrassé de l'acide δ-isatropique formé par l'alcool bouillant

Elle fond à 202°

<u>Anisylecgonine</u>. $C^{17}H^{21}AzO^5 = CH^3-Az\,C^5H^8 \begin{cases} CH-CO^2H \\ CH-CO^2-C^6H^4-OCH^3 \end{cases}$

On chauffe l'ecgonine avec l'anhydride anisique en présence de l'eau

Elle forme des aiguilles fondant à 194°

2. Dérivés-alcools. Ces éthers à fonction alcoolique sont du type

$$AzC^8H^{13}(OH)(CO^2R)$$

Le plus important est le corps pour lequel $R = CH^3$.

<u>Ether méthylique de l'ecgonine</u> On obtient son chlorhydrate en saturant de HCl une solution méthylique d'ecgonine. La liqueur est ensuite chauffée à reflux - Puis on traite par la soude, on agite avec l'éther qui enlève l'ecgonine méthylée. Dans cette ~~solution~~ solution éthérée, on fait passer HCl gazeux qui transforme la base en chlorhydrate. On fait ensuite recristalliser celui-ci dans l'alcool bouillant (Einhorn et Klein. Ber. D. Ch. <u>21</u>, 3336.)

Il fond à 212°. Sa formule est $C^{10}H^{17}AzO^3HCl + H^2O$.

3° Dérivés acides de l'ecgonine éthérifiés. Ils ont pour type : $CH^3-Az\,C^8H^{10}(CO^2R_1)(OCOR_2)$

<u>A)</u> Dérivés de l'éther méthylique de l'ecgonine. Ceux qui sont le mieux connus résultent de l'éthérification de la fonction alcoolique de la méthylecgonine par les acides aromatiques. De la série grasse un seul acide : l'acide

isovalérique, a un dérivé correspondant.

Ether méthylique de l'isovalérylecgonine : $C^{15}H^{25}AzO^4 = CH^3.Az\,C^5H^8 \left\langle \begin{array}{l} CH-O.CH^3 \\ CH-OCOC^4H^9 \end{array} \right.$

Einhorn et Klein préparent cette base (Ber. d. Ch. 21, 3337) par l'action du chlorure d'isovaléryle sur le chlorhydrate de l'éther méthylique de l'ecgonine.

C'est un corps huileux dont les chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate sont cristallisés.

Ether méthylique de la benzoylecgonine - $C^{17}H^{21}AzO^4$. C'est la cocaïne elle même ; sa formule développée sera

$$\begin{array}{lll} CH^2 - CH & \text{———} & CH - COOCH^3 \\ | & Az-CH^3 & CH.OCO.C^6H^5. \\ CH^2 - CH & \text{—} & CH^2 \end{array}$$

Nous n'étudierons ici que les procédés qui permettent aujourd'hui de faire sa synthèse partielle à partir de l'ecgonine.

L'hydratation décomposant la cocaïne en ecgonine, alcool méthylique et acide benzoïque on avait cherché de bonne heure à reproduire cet alcaloïde par recombinaison inverse de ses constituants.

Les premiers résultats acquis dans cette voie sont ceux de Merck et de Skraup. Ils avaient trouvé parmi les produits accessoires de la préparation de la cocaïne, un composé basique $C^{16}H^{19}AzO^4$, la benzoylecgonine, premier terme du dédoublement de la cocaïne. Comme sa formation s'accompagnait de mise en liberté d'alcool méthylique, Merck pour réaliser la transformation inverse chauffa en tube scellé à 100°, la benzoylecgonine avec de l'iodure de méthyle et de l'alcool méthylique suivant la réaction :

$$\underset{\text{benzoylecgonine}}{C^{16}H^{19}AzO^4} + CH^3I = C^{17}H^{21}AzO^4,\,HI \text{ (iodhydrate de cocaïne)}$$

Skraup (Mon. f. Chem. 6, 556) arriva au même but en employant le méthylate de sodium au lieu d'iodure de méthyle ; mais il obtint de plus mauvais rendements, le méthylate, au cours de la réaction opérant

l'hydratation d'une partie de la benzoylecgonine.

Un peu plus tard, Merck (Ber. D. Ch. 18, 2952) arriva à reproduire d'un seul coup la cocaïne, sans passer d'abord par la benzoylecgonine, en chauffant à 100° pendant 10 heures un mélange d'anhydride benzoïque, d'ecgonine et d'iodure de méthyle.

$$2\,C^9H^{15}AzO^3 + (C^7H^5O^2)^2=O + 2\,CH^3I = C^{17}H^{21}AzO^4, HI + C^9H^{15}AzO^3, HI + C^6H^5-CO^2CH^3$$

ecgonine — iodhydrate de cocaïne

La réaction terminée, on reprend par l'eau. La solution aqueuse, lavée à l'éther, puis décolorée au noir animal est chauffée avec du chlorure d'argent qui transforme en chlorhydrate l'iodhydrate de cocaïne formé. Après filtration, la liqueur est additionnée de chlorure de platine; il se précipite du chloroplatinate de cocaïne d'où l'on isole la base.

Mais c'était-là un procédé peu propre à devenir industriel: le rendement en cocaïne était mauvais et l'emploi du chlorure de platine très dispendieux. Les solutions plus récentes données à la question diffèrent toutes de la méthode suivie par Merck, en ce que l'on ne fait plus simultanément, mais successivement l'introduction des groupes CH^3- et C^6H^5-CO- dans la molécule de l'ecgonine.

Liebermann et Giesel (Ber. D. Ch. 21, 3196; 27, 1523, 2051, 2960; Ref. 9(3)), préparent d'abord la benzoylecgonine par digestion d'une solution d'ecgonine avec l'anhydride benzoïque, au B.M pendant une heure. Par refroidissement, des cristaux se déposent; on les lave à l'éther qui enlève l'anhydride qui n'a pas réagi et l'acide benzoïque formé; l'ecgonine et la benzoylecgonine ne sont pas enlevées par ce traitement à leur solution aqueuse. Pour séparer ces deux bases, on les reprend par une

petite quantité d'eau qui ne dissout que l'ecgonine. On obtient ainsi un rendement de 80%. La benzoylecgonine est ensuite transformée en cocaïne à chaud par l'action de l'iodure de méthyle et de la potasse caustique en solution méthylique ou par à l'aide d'un agent éthérifiant comme les acides sulfurique ou chlorhydrique en présence d'alcool méthylique.

Einhorn (Ber. D. Ch. 21, 47, 3335) a donné un procédé différent du précédent par l'ordre suivi dans la réaction. Il éthérifie d'abord l'ecgonine en faisant passer dans la solution méthylique de cette dernière un courant de HCl sec jusqu'à saturation. L'opération se fait à la température de 80° et dure de 2 à 3 heures. Le liquide est refroidi, puis additionné d'un grand excès d'éther. Le chlorhydrate d'ecgonine non éthérifié reste dissous tandis que le chlorhydrate de l'éther méthylique de l'ecgonine formé se précipite. Ce dernier est ensuite transformé en chlorhydrate de cocaïne par benzoylation. Les cristaux lavés sont additionnés de leur poids de chlorure de benzoyle et on chauffe au B.M. jusqu'à cessation de dégagement de HCl. Le produit liquide obtenu est alors versé dans l'eau. L'acide benzoïque formé dans la réaction se précipite ; on s'en débarrasse par filtration. La liqueur filtrée est saturée (ammoniaque) de soude caustique ; la cocaïne se précipite.

Les résultats de ces travaux étaient d'une grande importance au point de vue industriel. Les alcaloïdes qui accompagnent la cocaïne dans les feuilles de coca sont en effet presque inutilisables, ~~mais~~ et de propriétés physiques et chimiques peu différentes des siennes, ce qui rend difficile son isolement à l'état de pureté. Les procédés ont eu, à ce point de

vue un double avantage : ils donnent d'abord une cocaïne très pure et permettent de plus l'utilisation de la presque totalité des alcaloïdes accessoires inertes. Ceux-ci donnent en effet, dans leur dédoublement par hydratation de l'ecgonine qu'il est facile de recueillir pour la transformer en cocaïne. L'extraction de cette ecgonine, autre qu'elle n'exige pas une séparation rigoureuse des différents alcaloïdes, est relativement aisée, car ses propriétés sont très différentes de celles des matières auxquelles elle est mélangée. La proportion de cocaïne ainsi fournie par les feuilles de coca est donc supérieure à celle qu'elles renferment normalement.

On fait simultanément le dédoublement des alcaloïdes et la méthylation de l'ecgonine qui en provient. Les alcaloïdes du coca sont chauffés au B. Marie de l'alcool méthylique et de l'acide sulfurique concentré. Celui-ci provoque la décomposition des différents alcaloïdes et opère l'éthérification de l'ecgonine, à mesure que celle-ci est mise en liberté. On distille ensuite l'alcool ; et le résidu sirupeux de la distillation est versé dans une grande quantité d'eau. Les acides aromatiques se précipitent, en majeure partie à l'état d'éthers méthyliques. On les sépare et le liquide est débarrassé de leurs dernières traces par épuisement au chloroforme. Le liquide aqueux est ensuite additionné de carbonate de potassium. L'ecgonine méthylée se précipite sous forme d'huile. On la transforme en chlorhydrate et ce sel est purifié par cristallisation dans l'alcool.

Ether méthylique de l'orthochlorobenzoylecgonine. $C^{17}H^{20}ClAzO^{4} = C^{10}H^{16}AzO^{3}$-CO-$C^{6}H^{4}Cl$.
Ce corps se forme quand on chauffe à 100° pendant 3 heures, le chlorhydrate d'ecgonine méthylée avec 2 p. de chlorure d'ortho-chloro benzoyle.

Il cristallise en petites aiguilles fondant à 63°.

Ether méthylique de la métanitrobenzoylecgonine ou Métanitrococaïne.

$C^{17}H^{20}Az^2O^6 = C^{10}H^{16}AzO^3-CO-C^6H^4-AzO^2$. Ce produit prend naissance par l'action d'un mélange des acides sulfurique et azotique sur la cocaïne.

~~Elle~~ Il fond à 76°.

Ether méthylique de la méta-amino-benzoylecgonine ou Méta~~nitro~~aminococaïne.

$C^{17}H^{22}Az^2O^4 = C^{10}H^{16}AzO^3-CO-C^6H^4-AzH^2$. On l'obtient par réduction de la métanitrococaïne par l'étain et l'acide chlorhydrique.

La métaaminococaïne traitée par une solution acétique de chlorocarbonate d'éthyle, donne la méta cocaïne-uréthane

$$C^{10}H^{16}AzO^3-CO-C^6H^4-AzH-CO-OC^2H^5$$

Métaoxycocaïne - $C^{17}H^{21}AzO^5 = C^{10}H^{16}AzO^3-CO-C^6H^4-OH$. Elle a été obtenue par l'action de l'acide azoteux sur la méta-amino-cocaïne.

Cinnamylcocaïne. C'est plus correctement l'éther méthylique de la cinnamylecgonine : $C^{19}H^{23}AzO^4 = C^6H^{11}Az \begin{cases} CH-CO_2-CH=CH-C^6H^5 \\ CO^2CH^3 \end{cases}$

La cinnamylcocaïne existe dans les feuilles de toutes les variétés de coca, mais surtout dans celles de Java ; elle constitue la moitié des alcaloïdes de ces dernières (Liebermann. Ber. D. Ch. 22, 2661)

Liebermann en a fait la synthèse partielle en faisant passer un courant de HCl gazeux dans une solution méthylique de cinnamylecgonine (Ber. D. Ch. 21, 3374)

On peut la faire cristalliser dans la benzine ou dans la ligroïne. Elle forme des prismes fondant à 121°. Elle est lévogyre ; en solution chloroformique $\alpha_j = -4°,7$ à 15°.

Allocinnamylcocaïne. $C^{19}H^{23}AzO^4$. On prépare d'abord l'allocinnamylecgonine, en chauffant pendant 2 heures à 100° de l'anhydride allocinnamique avec une solution aqueuse d'ecgonine. L'allocinnamylecgonine est dissoute dans l'alcool méthylique, puis on sature d'acide chlorhydrique sec.

Isatropylcocaïnes. Il y a trois isomères marqués par les lettres γ, δ et ε. Les isomères γ et δ correspondent à deux alcaloïdes naturels des feuilles de coca de Truxillo: l'α- et la β-truxilline.

La γ-isatropylcocaïne ou α-truxilline, de formule $C^{19}H^{23}AzO^4 + 1/2 H^2O$, a été retirée en 1887 par Hesse d'un échantillon de Coca de la province de Truxillo (Pérou). Il l'appela d'abord cocamine, en lui attribuant la formule $C^{19}H^{23}AzO^4$. L'année suivante, Liebermann montra que cette base était un mélange de deux alcaloïdes isomériques: l'α et la β-truxilline. (Ber. D. Ch. 21, 2342)

L'α-truxilline a été reproduite synthétiquement en soumettant la solution méthylique de la γ-isatropylecgonine à l'action d'un courant de gaz chlorhydrique sec.

La β-truxilline ou δ-isatropylcocaïne $C^{19}H^{23}AzO^4 + \frac{1}{2} H^2O$, existe aussi dans la coca. Liebermann et Drory (Ber. D. Ch. 22. 681) l'ont reproduite en méthylant la δ-isatropylecgonine.

Elle est soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther et la benzine.

Elle est lévogyre et en solution alcoolique à 4%, à la température de 23° $[\alpha_J] = -29°,3$.

Son chlorhydrate donne facilement un chloroplatinate et un chloroaurate.

Anisylcocaïne. $C^{18}H^{23}AzO^5 = C^8H^7O^2 C^9H^{13}AzO^3.CH^3$. Elle se prépare par éthérification par le gaz chlorhydrique de l'anisylecgonine en solution méthylique. (Liebermann. Ber. D. Ch. 22, 132)

B) Dérivés de l'éther éthylique de l'ecgonine – Le plus important est la cocaéthyline, à cause de ses analogies de propriétés avec la cocaïne vraie.

Cocaéthyline. C'est l'homologue immédiatement supérieur de la cocaïne. On l'obtient d'abord par un procédé analogue à celui décrit par Merck pour la synthèse partielle de la cocaïne. On chauffe pendant 8 heures en tube scellé à 100° un mélange de benzoylecgonine, d'alcool éthylique et d'iodure d'éthyle (Ber. D. Ch. 18, 2954)

Einhorn l'obtient plus simplement en éthérifiant au moyen du gaz chlorhydrique la benzoylecgonine en solution éthylique (B. D. Ch. 21, 49).

La cocaéthyline cristallise en prismes fondant à 108°-109°.

Son chlorhydrate se combine aux chlorures de platine, d'or et mercurique.

Les homologues supérieurs s'obtiennent facilement par le procédé d'Einhorn.

II. Dérivés ne correspondant qu'à la fonction acide de l'ecgonine –

Par sa fonction acide, l'ecgonine donne une amide et un nitrile connus.

L-Ecgoninamide. $C^9H^{16}Az^2O^2 = CH^3-Az\,C^7H^{10}O.COAzH^2$ Einhorn l'a obtenue en chauffant en tube scellé à 100° pendant 5 heures l'éther méthylique de la l-ecgonine avec une solution alcoolique d'ammoniaque (Ber. D. Ch. 26, 963)

Elle cristallise dans l'alcool absolu en tables ou en prismes brillants, triclíniques. Elle fond à 198°, et se sublime.

Elle est soluble dans l'éther, mais non dans l'acétone, ni le benzène.

Traitée par le chlorure de benzoyle et la soude, elle donne le nitrile correspondant à la benzoylecgonine.

Cette amide par son azote basique peut donner un chlorhydrate $C^9H^{16}Az^2O^2, HCl$, un bromhydrate et un iodhydrate.

Nitrile = $C^9H^{14}Az^2O = CH^3.Az\ C^7H^{11}O - CAz$. On obtient ce nitrile en chauffant l'amide précédente avec le chlorure de benzoyle seul pendant 2 heures à 100°.

Il cristallise en aiguilles brillantes fondant à 145°.

Il est facilement soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et le benzène.

Il se combine à l'acide chlorhydrique; son chlorhydrate est cristallisé.

Dérivés de l'l. Ecgonine obtenus à l'aide des agents oxydants.

Suivant le caractère de l'agent oxydant employé et suivant les conditions de l'opération, on peut obtenir soit la nor-l. ecgonine, soit la tropinone, soit l'acide tropinique, soit l'acide ecgonique.

Nor-l-ecgonine $C^8H^{13}AzO^3 = \begin{matrix} CH^2 - CH - & CH - COOH \\ | \quad AzH & | \\ & CHOH \\ CH^2 - CH - & CH^2 \end{matrix}$ La nor. l-ecgonine ou acide cocaylonyacétique est la base secondaire correspondant à l'ecgonine. Elle est encore acide et alcool. Elle dérive de l'ecgonine par simple remplacement du CH^3 lié à l'azote par un H.

On peut l'obtenir de deux façons différentes:

1° La benzoylecgonine soumise à l'oxydation par le permanganate en liqueur alcaline étendue, perd son carbone à l'azote et se transforme en acide cocayl-benzoyl-oxyacétique $C^{15}H^{17}AzO^4$. Ce dernier chauffé à 100° en tube scellé avec une solution concentrée de gaz chlorhydrique se dédouble en nor-l-ecgonine et acide benzoïque

$$C^{15}H^{17}AzO^4 + H^2O = C^6H^5-CO^2H + C^8H^{13}AzO^3.$$

(Einhorn. Ber. D. Ch. 21, 3031)

2° On peut encore s'adresser directement à l'ecgonine qui par oxydation manganique donne immédiatement la nor-l-ecgonine. On verse 900cc d'une solution aqueuse de permanganate à 3% dans la solution de 6 gr. de chlorhydrate d'ecgonine dans $\frac{1}{2}$ litre d'eau, renfermant un peu de soude. Pour isoler la nouvelle base, on transforme son chlorhydrate en chloro-aurate, puis on précipite l'or à l'état de sulfure par l'hydrogène sulfuré. Le chlorhydrate restant est enfin décomposé par l'oxyde d'argent qui met la base en liberté.

Les cristaux de la nor-l-ecgonine fondent à 233°.

Son chlorhydrate $C^8H^{13}AzO^3, HCl + H^2O$ donne un chloro-aurate $(C^8H^{13}AzO^3)HCl, AuCl^3 + 2H^2O$.

Le dérivé benzoylé $C^{15}H^{17}AzO^4 = HAz.C^6H^9 < \begin{matrix} CH-COOH \\ | \\ CH.OCOC^6H^5 \end{matrix}$ n'est autre que l'acide cocayl-benzoyl-oxyacétique ou mieux la nor-benzoylecgonine qui s'obtient, comme on l'a vu, par oxydation manganique de la benzoylecgonine. L'acide chlorhydrique en tube scellé à 100° transforme ce dérivé benzoylé en acide benzoïque et nor-ecgonine. — C'est un acide monobasique et une base secondaire

Comme base, il peut donner un chlorhydrate. Comme acide, il peut être éthérifié par les alcools méthylique, éthylique, propylique – Son éther méthylique = $C^{16}H^{19}AzO^4$ est la nor-cocaïne $\begin{array}{l} CH^2 - CH - CH - COOCH^3 \\ | \quad\quad AzH \quad CH.OCOC^6H^5 \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{array}$. Son éther éthylique est la nor-cocaéthyline $C^{17}H^{21}AzO^4$.

D'une façon générale, on obtiendrait facilement tous les nor-dérivés correspondants aux dérivés propres de la cocaïne proprement dite. Les premiers ne diffèrent des seconds que par leur azote secondaire = AzH.

Tropinone: $C^8H^{13}AzO = \begin{array}{l} CH^2 - CH - CH^2 \\ | \quad\quad Az.CH^3 \quad CO \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{array}$ La tropinone est l'acétone correspondant à la fonction alcool secondaire de la tropine, $\begin{array}{l} CH^2 - CH - CH^2 \\ | \quad Az.CH^3 \ CHOH \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{array}$ c'est-à-dire à l'ecgonine débarrassée de sa fonction acide. Sa découverte est due à Willstätter (Ber. D. Ch. 29, 396) qui le premier, l'a isolée des produits provenant de l'oxydation de la tropine par l'acide chromique en solution acétique. Quelque temps après, Ciamician et Silber arrivaient au même résultat (Ber. D. Ch. 29, 490). La formation de ce composé acétonique à partir de la tropine avait alors une grande importance, car elle démontrait que la tropine était alcool secondaire et non primaire comme le voulait alors Ladenburg.

Plus tard, en oxydant de même un isomère de la tropine, la pseudo-tropine, produit du dédoublement de la tropacocaïne, alcaloïde accessoire de la feuille de coca, Willstätter obtenait la même acétone (Ber. D. Ch. 29, 947). Or, on avait jusque-là regardé la tropine et la pseudotropine comme étant des isomères de position, c.à.d. que l'on représentait l'une et l'autre par des formules qui différaient entre elles par la position

assignée à l'(OH) alcoolique. ~~Mais~~ La formation de la tropinone démontrait d'une façon irréfutable que les deux isomères : tropine et pseudo-tropine avaient la même formule plane, et l'absence de pouvoir rotatoire pour l'une comme pour l'autre obligeait, dès lors, pour l'interprétation de cette isomérie à recourir à la représentation géométrique des atomes dans l'espace, à la stéréochimie. Il fallait ~~et~~ admettre entre ces deux bases, l'isomérie cis trans qu'on peut mettre en évidence de la façon suivante :

$$\begin{array}{lll} CH_2 - CH & - & CH_2 \\ | \quad\quad\; | & & | \\ \quad\quad\;\; AzCH_3 & & H-C-OH \\ | \quad\quad\; | & & | \\ CH_2 - CH & - & CH_2 \end{array} \quad \text{et} \quad \begin{array}{lll} CH_2 - CH & - & CH_2 \\ | \quad\quad\; | & & | \\ \quad\quad\;\; AzCH_3 & & HO-C-H \\ | \quad\quad\; | & & | \\ CH_2 - CH & - & CH_2 \end{array}$$

La tropine vraie produite à partir de l'atropine est la moins stable car soumise à l'ébullition avec une solution amylique de potasse, elle se transforme en l'autre isomère la pseudo-tropine.

C'est là une première relation entre les alcaloïdes du groupe de l'atropine et ceux du groupe de la cocaïne, puisque de la tropine de l'atropine, on peut passer à la pseudotropine de la tropacocaïne et que de plus, ces deux isomères oxydés donnent la même tropinone. Même, la tropinone ainsi obtenue permet le retour inverse c'est à dire le passage à l'une ou à l'autre forme. Hydrogénée par les procédés ordinaires, la tropinone se transforme en effet en pseudotropine, l'isomère stable. Mais il n'y a qu'un seul procédé découvert récemment par Willstätter (Ber. d. Ch. 33, 1170) qui permette d'obtenir la tropine vraie à partir de la tropinone. C'est par l'emploi de l'acide iodhydrique en solution concentrée et de la poudre de zinc. On pouvait déjà conclure de ces faits à une grande analogie de structure entre l'atropine et un alcaloïde voisin de la cocaïne. Mais

cette analogie s'étend aussi à la cocaïne elle même. En effet, Willstätter et Muller (Ber. D. Ch. 31, 2655) ont obtenu la tropinone en oxydant l'ecgonine au moyen de l'acide chromique : dans cette réaction l'ecgonine perd sa fonction acide, ce qui provoque un départ de CO^2.

$$\underset{\text{ecgonine}}{C^9H^{15}AzO^3} + O = CO^2 + H^2O + \underset{\text{tropinone}}{C^8H^{13}AzO}$$

Propriétés physiques et chimiques. La tropinone est obtenue cristallisée de sa solution bouillante dans la ligroïne. Elle fond à 41°-42° et bout à 224-225°. Elle est soluble dans l'eau et dans l'alcool, difficilement dans la ligroïne.

Elle réduit l'azotate d'argent ammoniacal, avec formation d'un miroir métallique ce qui la différencie de la tropine.

Soumise à l'hydrogénation, elle se comporte d'une manière variable; par l'amalgame de sodium, le magnésium en présence d'acide chlorhydrique la tropinone se transforme en pseudotropine;

$$\begin{matrix} CH^2 - CH - CH^2 \\ | \quad\ \ AzCH^3 \ \ CO \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{matrix} + H^2 = \begin{matrix} CH^2 - CH - CH^2 \\ | \quad\ \ AzCH^3 \ \ CHOH \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{matrix}$$

Si on fait la réduction avec l'amalgame de sodium d'une grande quantité de tropinone, on observe la formation d'un composé $C^{16}H^{28}Az^2O^2$ que Willstätter (Ber. D. Ch. 31, 1678) et Iglauer regarde comme la pinacone de la tropinone, c'est à dire $CH^3-Az-C^6H^{10}=COH-COH=C^6H^{10}-Az-CH^3$.

Soumise à la réduction au moyen de l'acide iodhydrique et de la poudre de zinc, la tropinone se transforme en tropine vraie par fixation de 2H, comme plus haut, si la réaction est faite à basse température. Si on opère vers +60°, la réduction va plus loin, l'oxygène acétonique est remplacé par H^2; on a obtenu de l'hydrotropidine ou tropane $C^8H^{15}Az$.

$$\begin{matrix} CH^2 - CH - CH^2 \\ | \quad\ \ Az-CH^3 \ \ CO \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{matrix} + HH = \begin{matrix} CH^2 - CH - CH^2 \\ | \quad\ \ Az-CH^3 \ \ CH^2 \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{matrix} + H^2O$$

(Willstätter et Iglauer. Ber. D. Ch. 33, 1170).

Soumise à l'action oxydante du permanganate de potassium, la tropinone se transforme en nortropinone, base secondaire (Willstätter Ber. D. Ch. 29, 1575) de formule $C^7H^{11}AzO$.

$$\begin{array}{lllll} CH^2 - CH & - & CH^2 \\ | & Az\,CH^3 & CO \\ CH^2 - CH & - & CH^2 \end{array} + O^3 = \begin{array}{lllll} CH^2 - CH & - & CH^2 \\ | & AzH & CO \\ CH^2 - CH & - & CH^2 \end{array} + CO^2 + H^2O$$

tropinone — nortropinone

La même acétone-base se forme d'ailleurs quand on traite par l'acide chromique la tropigénine qui n'est, en somme, que la nor-tropine: cette réaction est du même ordre que celle qui se rapporte à la tropine même.

L'acide chromique, oxydant la tropinone, fournit un acide bibasique, $C^8H^{13}AzO^4$, l'acide tropinique.

Le brome réagit sur la tropinone, provoque le départ de 4(HBr) et donne la tétrabromotropinone, dérivé tétrasubstitué: $C^8H^9Br^4AzO$. Ce corps est partiellement détruit par l'acide azotique et il reste un corps $C^5H^2Br^3Az$, que Willstätter regarde comme une tribromopyridine (B. D. Ch. 29, 2228)

Dans la formule admise pour la tropinone, la chaîne acétonique comporte le groupement $-CH^2-CO-CH^2-$. Or, ~~on constate que~~ pour les acétones non azotées, dans la formule desquelles on admet ce groupement, certaines réactions soit de substitution, soit de condensation, s'expliquent d'une façon simple, si on fait entrer en jeu les 2(CH²) attachés au CO. Il en est de même pour la tropinone: celle-ci donne en effet, par substitution de l'hydrogène, des sels avec les métaux alcalins et elle se combine très facilement, avec élimination d'eau, avec

certains corps tels que les aldéhydes, l'éther formique, l'éther oxalique, l'acide azoteux, le diazobenzène.

Sous l'influence de l'acide chlorhydrique, la tropinone s'unit à deux molécules d'aldéhyde benzoïque pour donner la dibenzaltropinone:

$$C^8H^{13}AzO + 2C^6H^5\text{-}CHO = 2H^2O + C^8H^9AzO(CH\text{-}C^6H^5)^2$$

de la même façon que l'on obtient la dibenzalcyclopentanone et la dibenzalsubérone.

Si on fait la condensation en présence de méthylate de sodium privé d'alcool, on obtient, outre le dérivé déjà cité, un produit accessoire $C^{23}H^{22}AzO^2$ résultant de la combinaison de 2 molécules d'aldéhyde benzoïque avec une seule de tropinone; il y a élimination d'une seule molécule d'eau

$$C^8H^{13}AzO + 2C^6H^5\text{-}CHO = H^2O + C^8H^{11}AzO \begin{cases} CH-C^6H^5 \\ CH^2-C^6H^5 \end{cases}$$

Le méthylate de sodium privé d'alcool provoque de même la condensation d'une molécule de tropinone avec 2 molécules de furfurol:

$$C^8H^{13}AzO + 2\ C^4H^3O\text{-}CHO = C^8H^9AzO(CH\text{-}C^4H^3O)^2 + 2H^2O$$

difurfuraltropinone

le produit obtenu est de la même nature que la difurfural-acétone (Willstätter. Ber. D. Ch. 30, 2679).

L'éther formique, en présence de sodium ou de méthylate de sodium s'unit à la tropinone: le produit formé, bien cristallisé, répond à la formule d'une oxyméthylène-tropinone

$$C^8H^{13}AzO + C^2H^5\text{-}O\text{-}COH = C^8H^{12}AzO(=CHOH) + C^2H^6O.$$

oxyméthylène-tropinone

Ce composé possède une réaction neutre, malgré son azote basique, on peut regarder le reste oxyméthylénique et l'azote comme étant reliés entre eux par une liaison en quelque sorte bétaïnique:

$$
\begin{array}{l}
CH^2 - CH - CH = CHOH \\
| \quad\quad Az.CH^3 \quad CO \\
CH^2 - CH - CH^2
\end{array}
\longrightarrow
\begin{array}{l}
CH^2 - CH - C = CH \\
| \quad\quad Az^H.CH^3 \quad CO \quad O \\
CH^2 - CH - CH^2
\end{array}
$$

oxyméthylène tropinone

L'éther acétique donne de même l'acétyltropinone, amido dicétone d'réaction basique (Willstätter et Sylauer. Ber. D. Ch. 33, 319).

L'éther oxalique réagit de façon identique sur la tropinone, mais on peut isoler deux dérivés successifs. En présence du méthylate de sodium, une seule molécule d'éther oxalique s'unit à la tropinone

$$C^8H^{13}AzO + \begin{array}{l} CO_2C^2H^5 \\ | \\ CO_2C^2H^5 \end{array} = C^2H^5.OH + C^8H^{12}AzO(CO-CO.OC^2H^5)$$

éther tropinone-monoxalique

puis il y a union d'une deuxième molécule d'éther oxalique à ce premier terme de la réaction et on obtient l'éther tropinone-dioxalique

$$C^8H^{12}AzO(CO-COOC^2H^5) + \begin{array}{l} COOC^2H^5 \\ | \\ COOC^2H^5 \end{array} = C^2H^5-OH + C^{16}H^{21}AzO^7 \text{ ou}$$

$$C^5H^9Az\left\langle \begin{array}{l} CH-CO.COOC^2H^5 \\ CO \\ CH-CO.COOC^2H^5 \end{array}\right.$$

Le nitrite d'amyle s'unit à basse température à la tropinone en présence d'acide chlorhydrique en solution dans l'acide acétique cristallisable. Il se forme le chlorhydrate de la diisonitrosotropinone

$$C^8H^{13}AzO + 2C^5H^{11}.AzO^2 + HCl = AzH^8C^8O(AzOH)^2,HCl + 2C^5H^{11}-OH$$

La diisonitrosotropinone est cristallisée; elle donne une solution jaune rouge dans les alcalis étendus, jaune brun dans les alcalis concentrés; elle peut donner deux sels d'argent, un primaire $C^8H^{10}Az^3O^3Ag$, dans lequel l'acidité du groupe AzOH restant libre compense la basicité de l'azote, et un sel secondaire $C^8H^9AzO(AzOAg)^2$.

D'après la formule qu'on lui attribue, ~~[illegible]~~ $AzH^9C^5\left\langle \begin{array}{l} C=AzOH \\ CO \\ C=AzOH \end{array}\right.$, la diisonitrosotropinone se comporte comme la dioxime d'une tricétone qui serait $AzH^9C^5\left\langle \begin{array}{l} CO \\ CO \\ CO \end{array}\right.$; mais le composé tricétonique n'a

pas être régénéré. La dioxime traitée par l'hydroxylamine donne une trioxime instable qui perd de l'eau en donnant un anhydride interne

$$AzH^9C^5 \left\langle \begin{array}{l} C = AzOH \\ CO \\ C = AzOH \end{array} \right. + H^2Az - OH = H^2O + AzH^9C^5 \left\langle \begin{array}{l} C = AzOH \\ C = AzOH \\ C = AzOH \end{array} \right.$$

trioxime

$$AzH^9C^5 \left\langle \begin{array}{l} C = AzOH \\ C = AzOH \\ C = AzOH \end{array} \right. = H^2O + AzH^9C^5 \left\langle \begin{array}{l} C = Az \\ C = Az > O \\ C = AzOH \end{array} \right.$$

Cet anhydride se rapprocherait des furazanes.

Le diazobenzène se combine avec la tropinone, en solution acétique, pour donner l'acétate d'un corps $C^{20}H^{21}Az^5O$.

$$C^8H^{13}AzO + 2\,C^6H^5 - Az = AzOH = 2\,H^2O + C^{20}H^{21}Az^5O.$$

Ce corps est la diphényl hydrazone correspondant à la dioxime mentionnée plus haut

$$AzH^9C^5 \left\langle \begin{array}{l} C = Az - AzH.C^6H^5 \\ CO \\ C = Az - AzH.C^6H^5 \end{array} \right.$$

(Willstätter Ber. D. Ch. 30, 2679)

Iodométhylation de la tropinone. Par sa fonction basique, la tropinone s'unit facilement à l'iodure de méthyle pour donner un iodométhylate $C^8H^{13}AzO, CH^3I$ en pyramides fondant à $C\,232-238°$ Willstätter Ber. D. Ch. 29, 401)

Il est peu soluble dans l'alcool chaud, facilement dans l'eau chaude, peu soluble dans l'éther.

Cet iodométhylate soumis à l'action des alcalis à l'ébullition, se décompose facilement ; il y a mise en liberté de diméthylamine et d'un corps C^7H^8O considéré comme aldéhyde dihydrobenzoïque

$$C^8H^{13}AzO, CH^3I + KOH = KI + HAz = (CH^3)^2 + C^7H^8O.$$

La tropinone se comporte comme une base forte ; son chlorhydrate $C^8H^{13}AzO,HCl$ fond à 188-189°; il donne un chloroplatinate et un chloroaurate. Elle donne encore un picrate en aiguilles jaunes brillantes.

La tropinone fournit avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en solution alcoolique additionnée ~~de chlorure~~ d'oxyde de zinc une oxime fondant à 111-112° soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme. Elle donne un chlorhydrate et un iodométhylate.

La phénylhydrazine se combine aussi à la tropinone : il se forme une hydrazone cristallisée.

Par sa fonction cétonique, la tropinone se condense avec l'acide cyanhydrique pour former un nitrile-alcool tertiaire $C^9H^{14}Az^2O$ ou $C^7H^{13}Az(=C{<}^{OH}_{CAz})$. Pour faire la réaction, on verse goutte à goutte une solution d'une molécule de cyanure de potassium dans une solution concentrée d'une molécule de chlorhydrate de tropinone (Willstätter. Ber. d. Ch. 29, 1577)

La cyanhydrine obtenue cristallise en longs prismes fondant à 145° avec décomposition en acide cyanhydrique et tropinone. Elle est presque insoluble dans le benzène froid.

Ce corps, obtenu par Willstätter est un isomère du nitrile de l'ecgonine : il en diffère par la situation respective de l'(OH) et du -CAz qui dans la cyanhydrine sont attachés au même atome de carbone, tandis que dans le nitrile de l'ecgonine vraie on les admet en β l'un par rapport à l'autre :

```
CH2 — CH ——— CH2              CH2 — CH ——— CH-CAz
|     |        |    /OH        |     |        |
|    Az-CH3    C <        et   |    Az-CH3    CHOH
|     |        |    \CAz       |     |        |
CH2 — CH ——— CH2              CH2 — CH ——— CH2
```

cyanhydrine — nitrile de l'ecgonine

La cyanhydrine de la tropinone est saponifiée par ébullition avec l'acide chlorhydrique concentré : le -CAz se transforme en -CO^2H. Et l'on obtient ainsi un acide-alcool α, isomère de l'ecgonine : on lui a donné le nom d'<u>α-ecgonine</u>.

<u>α-ecgonine</u>. Elle répond à la formule $C^9H^{15}AzO^3, H^2O$. Pour la préparer, on fait passer jusqu'à saturation du gaz chlorhydrique sec, dans une solution de tropinone-cyanhydrine dans 8 p. de solution chlorhydrique à 33%, maintenue à 0° puis on laisse en contact pendant 2 jours. (Willstätter. Ber. D. Ch. 29, 2220). On évapore ensuite à sec, puis, après avoir ajouté de l'alcool méthylique, on fait passer l'acide chlorhydrique en chauffant pendant une heure. On laisse pendant 24 heures en contact, puis on concentre. On traite ensuite par l'eau, on sature par le carbonate de potassium et épuise à l'éther. L'éther méthylique résultant de l'évaporation de l'éther est décomposé par ébullition avec l'eau.

Par évaporation de la solution aqueuse, on précipite par l'alcool, l'α-ecgonine cristallise avec $\frac{1}{2}(H^2O)$. Elle fond à 305° en se décomposant. Elle est insoluble dans l'éther, peu dans l'alcool.

Chauffée avec l'eau et le bioxyde de plomb, elle perd de l'anhydride carbonique. L'acide sulfurique provoque un dégagement d'oxyde de carbone.

Par sa fonction acide, l'α-ecgonine peut donner un éther méthylique, $C^{10}H^{17}AzO^3$. Cet éther donne facilement un iodométhylate : ce dernier, saponifié par l'acide chlorhydrique ou la lessive de soude, donne l'iodométhylate de l'α-ecgonine. Ce dernier iodométhylate est dan

parfaitement stable vis-à-vis des alcali, ce qui la distingue essentiellement des iodométhylates d'ecgonine et d'anhydro-ecgonine et plus encore de ceux de la tropidine et de la tropine (Willstätter. Ber. D. Ch. 29, 2217)

En chauffant pendant 2 heures à 100°, l'α-ecgonine avec l'anhydride benzoïque on obtient l'α-benzoyl-ecgonine $C^{16}H^{19}AzO^4 + \frac{1}{2}H^2O$
$= CH^3-Az\,C^6H^{10}=C\genfrac{}{}{0pt}{}{O.COC^6H^5}{CO^2H} + \frac{1}{2}H^2O.$

a-cocaïne. $C^{17}H^{21}AzO^4 = CH^3-Az-C^6H^{10}=C\genfrac{}{}{0pt}{}{O.COC^6H^5}{CO^2CH^3}$. Son chlorhydrate prend naissance quand on chauffe avec le chlorure de benzoyle une solution benzénique de l'éther méthylique de l'a-ecgonine.

Elle est dépourvue de propriétés anesthésiques.

Par un procédé analogue, on peut préparer l'a-cocaéthyline
$CH^3-Az\,C^6H^{10}=C\genfrac{}{}{0pt}{}{O.COC^6H^5}{CO^2C^2H^5}$

Acide tropinique. $C^8H^{13}AzO^4$. Willstätter lui attribue la formule

$$\begin{array}{c} \qquad Az-CH^3 \\ CO^2H-CH \quad\square\quad CH-CH^2-CO^2H \\ CH^2 \qquad\qquad CH^2 \end{array}$$

Cet acide bibasique qui se forme dans l'oxydation de la tropine, comme dans celle de l'ecgonine, apporte une confirmation de plus aux relations qui unissent les groupes correspondants d'alcaloïdes.

L'acide tropinique prend naissance quand on oxyde par une solution sulfurique d'acide chromique soit la tropine, (Merling, Ann. 216, 348), soit la pseudo-tropine, (Liebermann. Ber. D. Ch. 24, 2587), soit la d- ou la l-ecgonine (Liebermann, Ber. D. Ch. 23, 2519 ; 24, 607) soit la dihydroxytropidine, alcool diatomique obtenu par Einhorn et Fischer en soumettant la tropidine à l'action du permanganate en solution diluée. En

même temps que l'acide tropinique, l'ecgonine donne dans ces conditions un acide monobasique, résultant de la destruction d'une partie de la molécule, l'acide ecgonique $C^7H^{11}AzO^3$.

Mais les acides tropiniques obtenus, d'une part avec la tropine et ses dérivés, d'autre part à partir de l'ecgonine, ne sont pas identiques en tous points : celui de la tropine est, en effet, optiquement inactif, tandis que celui de l'ecgonine est dextrogyre. Pour une solution de 1g,5 dans 13,5 cc d'eau, on a $[\alpha_D] = +14°,8$.

L'acide tropinique forme de petites aiguilles fondant avec décomposition à 253°, d'après Liebermann, à 248°, d'après Willstätter. Vers 230°, il y a déjà départ d'anhydride carbonique.

Il est facilement soluble dans l'eau, moins dans l'alcool, insoluble dans l'éther et le benzène.

Par distillation sèche avec la chaux l'acide tropinique [illegible] le [illegible] l'ammoniaque [illegible] d'après Merling [illegible] Az-méthylpipéridine à 200°, sous l'influence de [illegible] et du [illegible] extrait de la pipéridine $C^5H^{11}Az$ [illegible] (Willstätter, Ber. d. ch. 29, 1575)

L'acide tropinique [illegible] facilement [illegible] les éthers et [illegible].

Sels. Éther de calcium $C^8H^{11}AzO^4Ca$ et de baryum $C^8H^{11}AzO^4Ba$ [illegible]

[illegible] de tropinique [illegible] comme monobasique [illegible]

[illegible]

L'acide [illegible] dans [illegible] de [illegible] $C^8H^{13}AzO^4$, HCl [illegible]

Ethers. L'éther monométhylique de l'acide tropinique : $C^9H^{15}AzO^4 = C^8H^{12}AzO^4 \cdot CH^3$ se prépare en faisant digérer l'iodométhylate de l'éther diméthylique avec de l'oxyde d'argent. De la solution neutre il forme un précipité par le chlorure d'or et l'acide chlorhydrique dilué : $C^9H^{15}AzO^4, HCl, AuCl^3$, soluble dans l'eau chaude, fusant vers 120°.

L'éther diméthylique est un composé huileux. $C^{10}H^{17}AzO^4 = C^8H^{11}AzO^4(CH^3)^2$. Il bout sans décomposition vers 268-272° (Willstätter, Ber. D. ch. G. 31, 3591); il est assez soluble dans l'eau. On le prépare en faisant passer de l'acide chlorhydrique dans la solution méthylique de l'acide tropinique. L'alcool est évaporé, le résidu neutralisé par le carbonate de potassium, puis on épuise à l'éther. Ce dernier est évaporé et le [illegible] dans l'eau est précipité à l'état de picrate.

L'éther diméthylique de l'acide tropinique est un composé peu basique. Il se combine cependant, mais par addition, avec l'iodure de méthyle, comme [illegible]. L'iodométhylate obtenu cristallise dans l'alcool en aiguilles ou en lamelles fondant vers 176°, avec décomposition (Willstätter).

Sous l'action du chlorure d'argent cet iodométhylate se transforme en chlorométhylate qui se convertit facilement en anhydride ; par l'oxyde d'argent, en présence de l'eau, il se transforme en une méthylbétaïne ; il y a saponification d'une fonction éther et le CO^2H [illegible] se sature [illegible] l'azote par une liaison bétaïnique, car la solution [illegible] est neutre aux réactifs (Willstätter, Ber. D. Ch. 31, 3591)

Az – CH^3
CH^3-CO^2-CH-CH | CH CO-CH^3
CH^2 — CH^2
éther diméthylique

→

H
CH^3 Az — O
CH^3-CO^2-CH^2-CH | CH – CO
CH^2 — CH^2
éther monométhylique

Contrairement à ce qu'on a dit jusqu'ici, comme on le verra, pour l'ecgonine et l'anhydroecgonine l'iodométhylate de l'éther diméthylique de l'acide tropinique se conduit tout-à-fait comme la pipéridine, quand elle est soumise à la méthode d'Hofmann. Les solutions aqueuses d'alcalis caustiques ou de leurs carbonates, dédoublent en effet, l'iodométhylate en acide iodhydrique et en éther diméthylique d'un nouvel acide : l'acide méthyltropinique.

$$\underset{\text{iodom. de l'éther diméthylique}}{C^{10}H^{17}AzO^4, CH^3I} = HI + \frac{CH^3}{CH^3} > Az - CH = \underset{CO^2CH^3}{C} - CH^2 - CH^2 - \underset{CO^2CH^3}{CH^2}$$

Cette formule, la première attribuée par Willstätter à ce nouvel acide, était admise par analogie avec celle de la diméthylpipéridine d'Hofmann,

$\frac{CH^3}{CH^3} > Az - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH = CH^2$. Cet acide est bibasique non saturé vis-à-vis du permanganate et son azote est tertiaire : $-Az(CH^3)^2$; on peut le considérer comme l'acide diméthylpipéridine dicarbonique.

Ces considérations émises tout d'abord, par ~~Willstätter~~ étaient basées sur la décomposition subie par l'éther diméthylique de cet acide, quand on le fond avec de la potasse, dans ces conditions il y a formation de diméthylamine, d'acide formique et d'un acide bibasique saturé $C^6H^{10}O^4$ ~~[illegible]~~, produit identique à l'acide adipique normal $CO^2H - (CH^2)^4 - CO^2H$

L'iodométhylate de l'éther diméthylique de l'acide tropinique est aussi susceptible de subir cette décomposition. Primitivement Willstätter interprétait cette réaction : dans une première phase, il se formait par hydratation de l'éther diméthylique de l'acide méthyltropinique une formation d'acide formyladipique

$$\frac{CH^3}{CH^3} > Az - CH = \underset{CO^2H}{C} - CH^2 - CH^2 - \underset{CO^2H}{CH^2} + H^2O = (CH^3)^2AzH + \underset{OH}{H} - \underset{CO^2H}{C} - CH^2 - CH^2 - \underset{CO^2H}{CH^2}$$

acide formyladipique

pour cet acide pimélique aurait sa chaîne carbonée rompue à l'endroit de la double liaison, et par fixation d'eau il se formerait les acides formique et adipique

$$\begin{matrix} CH = C - CH^2 - CH^2 - CH^2 \\ | \quad\;\; | \qquad\qquad\qquad\;\; | \\ OH \;\; CO^2H \qquad\qquad CO^2H \end{matrix} + H^2O = H - CO^2H + \begin{matrix} CH^2 \;\; CH^2 \;\; CH^2 \\ | \qquad\qquad\;\; | \\ CO^2H \qquad CO^2H \end{matrix} \text{ (ac. adipique).}$$

Mais les nouveaux résultats acquis depuis par Willstätter viennent changer cette manière de voir. L'éther diméthylique de l'acide méthyltropinique, peut en effet subir l'iodométhylation au deuxième degré par son Az basique et tertiaire. Il peut fixer une molécule d'iodure de méthyle pour donner un iodométhylate $C^{11}H^{19}AzO^4, CH^3I$, fondant à 121-122°. Si on fait bouillir ce dernier avec une solution de soude au $\frac{1}{5}$ il se dégage de la triméthylamine et se produit un acide bibasique non saturé $C^7H^8O^4$. D'une part, d'ailleurs, ce iodométhylate se décompose partiellement en iodure de méthyle en régénérant l'éther diméthylique primitif.

L'acide bibasique $C^7H^8O^4$ peut fixer 4 Br par addition. Sa formule doit donc posséder deux liaisons éthyléniques conjuguées à cause de l'analogie de sa formation d'une part, et de sa composition d'autre part, avec celles du pipérylène. Willstätter lui a donné le nom d'acide pipérylène-dicarbonique. Sa bibasicité a été établie par titrage. Cet acide non saturé est assez difficile à hydrogéner complètement. Après l'ébullition avec un grand excès d'amalgame de sodium, et en saturant par l'anhydride carbonique la soude à mesure qu'elle se forme, l'acide pipérylène-dicarbonique ne prend que 2(H): il fournit un acide non saturé $C^7H^{10}O^4$, homologue de l'acide hydromuconique.

Si on laisse longtemps le milieu alcalin, on obtient un autre acide non saturé $C^7H^{10}O^4$ et un acide bibasique saturé $C^7H^{12}O^4$ (F. 105-106°) identique de tous points à l'acide pimélique normal. Il en résultait

que la chaîne carbonée de l'acide pipérylène-dicarbonique était normale.

Willstätter admet $CO^2H - \underset{\alpha}{CH} = \underset{\beta}{CH} - \underset{\gamma}{CH} = \underset{\delta}{CH} - CH^2 - CO^2H$ en remarquant que

la double liaison α-β seule disparaîtrait dans l'hydrogénation ; en liqueur alcaline,

la seconde γ-δ disparaissant donnerait lieu d'abord à l'autre produit dihydrogéné

d'abord, puis à l'acide pimélique complètement saturé.

L'acide pipérylène dicarbonique, soumis à l'action de l'acide

iodhydrique conduit à un acide $C^7H^{10}O^4$ différent du précédent : il est saturé

monobasique au titrage, ce qui conduit à le regarder comme étant un acide lacto-

nique : il représente la lactone γ-oxypimélique. Sa transformation

serait : $CO^2H - CH = CH - CH = CH - CH^2 - CO^2H \rightarrow CO^2H - CH^2 - CH^2 - CH I - CH^2 - CH^2 - CO^2H \rightarrow$

$CO^2H - CH^2 - CH^2 - CH - CH^2 - CH^2 - CO$ (lactone, CH—O—CO)

Lactone γ-oxypimélique

(Acide ecgonique) $C^7H^{11}AzO^3$. Cet acide se forme en même temps que l'acide

tropinique, quand on oxyde l'hydrochlorure d'ecgonine par l'acide chromique en

solution sulfurique.

Ses cristaux fondent à 117-118°. Il est optiquement actif.

Le permanganate ne l'attaque pas à froid.

Un certain nombre de faits ont conduit récemment Willstätter et Bode

(Ber. D. Ch. 34, 619) à le considérer comme se formant de la façon

suivante aux dépens de l'acide tropinique :

$$\begin{array}{l} CH^2 - CH - COOH \\ |\quad\quad\ \ | \\ |\quad\quad Az - CH^3 \\ |\quad\quad\ \ | \\ CH^2 - CH - CH^2 - COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH^2 - CO \\ |\quad\quad\ \ | \\ |\quad\quad Az - CH^3 \\ |\quad\quad\ \ | \\ CH^2 - CH - CH^2 - CO^2H \end{array}$$

acide tropinique → acide ecgonique

Déshydratation de l'Ecgonine – Anhydro-ecgonine et ses dérivés –

Anhydroecgonine $C^9H^{13}AzO^2$. Merck a obtenu pour la première fois l'ecgonine en chauffant à 140° l'ecgonine avec le pentachlorure de phosphore (Ber. D. Ch. 19, 2003).

On la prépare plus facilement suivant Einhorn (Ber. d. Ch. 20, 1221) en chauffant à 100° le chlorhydrate d'ecgonine avec l'oxychlorure de phosphore. Le produit est ensuite versé dans l'eau puis on précipite la solution par une solution d'iode dans l'acide iodhydrique; on obtient ainsi un periodure d'anhydroecgonine, d'un bleu violet, insoluble dans l'eau et très stable. On le recueille, on le met en suspension dans l'eau, et on distille dans un courant de vapeur d'eau qui entraîne l'iode en excès: il reste l'iodhydrate d'anhydroecgonine que l'on décompose par l'oxyde d'argent.

L'anhydroecgonine se forme encore, quand on chauffe pendant 8 heures à 140° la cocaïne avec une solution acétique de gaz chlorhydrique (Einhorn, Ber. d. Ch. 21, 3029)

L'anhydroecgonine se dépose de sa solution dans un mélange d'alcool méthylique et d'éther en cristaux fondant à 235°. Elle est beaucoup plus soluble dans l'alcool que l'ecgonine; elle est facilement soluble dans l'eau, presque insoluble dans le chloroforme, l'éther et la benzine.

Les schémas suivants interprètent la formation de l'anhydroecgonine à partir de l'ecgonine.

```
CH2 ——— CH ——— CH-CO2H            CH2 — CH — CH-CO2H
|        |Az.CH3 |                 |      |       |
|        |       CHOH      →       |      Az CH3  CH
|        |       |                 |      |       ||
CH2 ——— CH ——— CH2                CH2 — CH —— CH
      Ecgonine                       Anhydroecgonine
```

Il y a donc transformation du chaînon -CHOHCH²- en -CH=CH-. La présence de la liaison éthylénique est démontrée par certaines réactions.

L'anhydroecgonine fixe directement deux atomes de brome. Son chlorhydrate chauffé en tube scellé avec du brome donne le chlorhydrate du dibromure d'anhydroecgonine. $C^9H^{13}AzO^2Br^2, HCl$. Ce composé cristallise dans l'alcool absolu en prismes fondant à 183°-184°.

L'acide bromhydrique lui-même peut se fixer sur la liaison éthylénique de l'anhydroecgonine; il faut chauffer les 2 corps en tube scellé à 100°. On obtient ainsi le bromhydrate de l'hydrobromure d'anhydroecgonine. $C^9H^{14}AzO^2.Br, HBr$. Ce corps forme des cristaux prismatiques qui fondent à 250° en se décomposant (Eichengrün et Einhorn. Ber. d. Ch. 23. 2888).

L'anhydroecgonine peut encore fixer 2(OH): son chlorhydrate traité en solution aqueuse étendue par une solution faiblement alcaline de permanganate donne la dihydroxyanhydroecgonine. $C^9H^{13}AzO(OH)^2$. En solution fortement alcaline, le permanganate transforme l'anhydro-ecgonine en acide ecgonylglycolique qui est la nor. anhydro-ecgonine. $4Ag.C^8H^{11}AzO^2$; l'acide azotique agit de même à froid. Il donne aussi de l'acide succinique (Einhorn. Ber. d. Ch. 21, 48, 3043).

Chauffée avec l'eau à haute pression, l'anhydroecgonine se décompose en hydrocarbure non étudié et méthylamine CH^3AzH^2. L'acide chlorhydrique à 180° détermine de même le départ de méthylamine, mais il se forme en outre un corps $C^8H^{13}Az$ qui n'est autre que la tropidine, produit de déshydratation de la tropine (Einhorn. Ber. d. Ch. 23, 1338). L'anhydroecgonine oxydée donne aussi de l'acide pyridine-carbonique.

Le chlorhydrate d'anhydroecgonine distillé sur la poudre de zinc donne de la pyridine.

Le chlorhydrate du dibromure d'anhydroecgonine s'obtient en faisant agir à 100° le brome sur le chlorhydrate d'ecgonine. Il fond à 173°-174° et a pour formule $C^9H^{13}Br^2AzO^2, HCl$. Le carbonate de soude ou la soude le décomposent en α-bromo anhydroecgonine $C^9H^{12}BrAzO^2$, à température plus élevée, il se forme de la dihydrobenzaldéhyde C^7H^8O et un corps $C^8H^{11}Az$: le méthyltétrahydropyridylacétylène, et de la méthylamine.

L'anhydroecgonine donne facilement des éthers. L'éther éthylique $C^{11}H^{17}AzO^2 = H^3C-Az\,C^5H^8 \diagdown \begin{matrix} CH-COOCH^3 \\ | \\ CH \\ \| \\ CH \end{matrix}$ se forme quand on fait passer du gaz chlorhydrique sec dans une solution alcoolique de l'anhydrate d'anhydroecgonine (Einhorn. Ber. d. Ch. 20, 1225). Son chlorhydrate fond à 243°-244°.

Cet éther se combine facilement à l'iodure de méthyle, en donnant un iodométhylate $C^{11}H^{17}AzO^2, CH^3I$ fondant à 75°. Cet iodométhylate est décomposé par l'oxyde d'argent en présence de l'eau; il perd une molécule d'iodure d'éthyle en fournissant un produit isomérique de l'éther méthylique de l'anhydroecgonine : ce corps possède une liaison bétaïnique. Ce nouveau composé soumis à l'action d'une solution chaude de soude ou de carbonate de soude fournit de la diméthylamine et le sel de sodium d'un acide isomère des acides toluiques: $C^8H^8O^2$.

$$C^9H^{12}AzO^2(C^2H^5), CH^3I = C^2H^5I + C^9H^{12}AzO^2, CH^3$$

$$C^{10}H^{15}AzO^2 = C^8H^8O^2 + HAz=(CH^3)^2$$

L'acide $C^8H^8O^2$ d'abord regardé par Einhorn et Willstätter comme étant un acide paraméthylènedihydrobenzoïque, est mal connu.

La réduction ménagée fournit les acides non saturés $C^8H^{12}O^2$; pousse-t-on plus loin au moyen de l'alcoolat de sodium, on obtient un acide hexahydrogéné $C^8H^{14}O^2$.

L'acide $C^8H^8O^2$ obtenu d'abord par Einhorn et Tahara fond à 220 et son amide à 125-126°. Il se distingue d'un acide déjà isolé autrefois par Einhorn et Friedländer (Ber. D. Ch. 26, 1482) dans la décomposition des iodométhylates des éthers de l'anhydro-ecgonine. Ce dernier fond à 55° et son amide à 101-102°. Réduits par le sodium en solution alcoolique ces deux acides conduisent au même acide hexahydrogéné.

Si on soumet pendant 10 heures à l'ébullition avec une solution aqueuse alcaline l'acide d'Einhorn et Tahara il se transforme en grande partie en l'isomère d'Einhorn et Friedländer, et si on prolonge beaucoup cette action des alcalis, on arrive finalement à un troisième isomère qui est liquide et dont l'amide fond à 90° (Einhorn et Willstätter, Ber. d. Ch. 27, I, 2823).

Ces faits, difficiles à interpréter au moyen des formules primitivement admises, ont provoqué de nouvelles recherches de la part de Willstätter: tout d'abord, il admettait pour ces acides un noyau benzénique dihydrogéné et dont les deux C en position para auraient été reliés par un $-CH^2-$; ensuite, ayant reconnu dans leur produit d'hydrogénation complète un acide dérivé de l'éthylcyclopentane il les considérait comme renfermant un noyau pentacarboné non complètement hydrogéné. Ce n'est que tout récemment que les travaux de Buchner ont fait connaître trois acides synthétiques de tous points semblables à ceux dérivés de la cocaïne. Leur mode de formation leur faisait attribuer sans aucune incertitude une formule à noyau heptacarboné. Ils devenaient des

acides cycloheptatriène-carboniques. C'était là le premier cas dans la voie synthétique. Au même instant, en partant d'autres considérations, Willstätter arrivait à conclure à la présence d'un noyau heptacarboné dans l'ecgonine. Ces faits instituaient la méthode de synthèse à suivre: les résultats sont déjà remarquables.

Dérivés de l'anhydroecgonine.

Hydroecgonidine. $C^9H^{15}AzO^2$. C'est le produit qui résulte de la fixation de 2H sur la liaison éthylénique de l'anhydroecgonine. Elle a été obtenue par Willstätter (Ber. D. Ch. 30, 702) en réduisant l'anhydroecgonine par le sodium et l'alcool amylique bouillant.

Vis-à-vis du permanganate, elle se comporte comme un composé saturé.

Par sa fonction acide, elle peut donner un éther éthylique; cet éther $CH^3-Az{C^7H^{11}-CO^2C^2H^5}$ en tant que base tertiaire peut fixer l'iodure de méthyle pour donner un iodométhylate cristallisé. $\frac{CH^3}{CH^3} \atop I Az{C^7H^{11}-CO^2C^2H^5}$

Cet iodométhylate se décompose quand on chauffe sa solution avec une lessive alcaline; la décomposition est analogue à celle subie dans les mêmes conditions par la pipéridine. Il y a mise en liberté d'acide iodhydrique et formation de l'éther éthylique de la méthylhydroecgonidine: cette dernière comme base tertiaire [illegible] mais contrairement à l'hydroecgonidine, instable vis-à-vis du permanganate en solution sulfurique, ce qui conduit à supposer dans sa formule l'existence d'une double liaison.

L'éther méthylique de la méthylhydroecgonidine $\frac{CH^3}{CH^3}Az{C^7H^{10}CO^2C^2H^5}$ ainsi obtenu fixe à nouveau une molécule d'iodure de méthyle

pour donner un iodure d'ammonium quaternaire. Ce dernier est plus stable que le précédent : il est attaqué seulement par les solutions alcalines concentrées et se décompose alors en triméthylamine et en un acide mono-basique non azoté $C^9H^{10}O^2$.

$$C^{12}H^{25}O^2 + 2KOH = Az \equiv (CH^3)^3 + KI + C^2H^5OH + H^2O + C^7H^9 - COOK$$

L'acide régénéré de son sel de potassium est non saturé cristallisé ... plus riche de 2H que les acides para-méthylène-hydrobenzoïques d'Einhorn et Willstätter ; il correspond à l'hydrotropilidène C^7H^{10} obtenu par une suite analogue de réactions à partir de l'hydrotropidine : c'est donc un acide hydrotropilidène carbonique $C^7H^9 - CO^2H$.

Cet acide fixe HBr par addition en donnant un produit cristallin qui ne réduit pas le permanganate ; il appartient aussi au groupe du cycloheptane et on verra plus loin qu'il correspond à un des acides cycloheptadiène-carboniques.

<u>Dioxyanhydroecgonine</u> $C^9H^{15}AzO^4$. C'est l'alcool bivalent résultant de la fixation de 2 OH sur la liaison éthylénique de l'anhydroecgonine. On maintient en contact pendant 3 heures le chlorhydrate d'ecgonine avec une solution de permanganate à 1 %, sépare le bioxyde de manganèse par filtration, concentre, neutralise par l'acide chlorhydrique, précipite par addition d'alcool. Le sel formé est décomposé par l'eau de baryte, filtré, concentré en sirop et épuisé à l'alcool méthylique Einhorn et Rassow (Berl. Ch. 25, 1892).

Les cristaux fondent vers 280°.

Elle est éthérifiée par l'alcool méthylique en donnant $C^{10}H^{17}AzO^4$ fondant

à 138° et que le chlorure de benzoyle transforme en dérivé dibenzoylé.

Ecgonine et Cocaïne droites.

La d-cocaïne se forme en petites quantités dans la préparation de la cocaïne, par éthérification de l'ecgonine brute (Liebermann et Giesel Ber. D. Ch. 23, 508, 926). Liebermann et Giesel en avaient conclu que la feuille de coca renferme une faible proportion de la modification droite de l'alcaloïde, mais cette conclusion n'est pas nécessaire, car il est possible qu'une partie de l'ecgonine gauche subisse une interversion pendant sa transformation en cocaïne et fournisse ainsi l'alcaloïde dextrogyre.

Einhorn et Marquardt (Ber. D. Ch. 23, 473, 981) préparent la d-cocaïne en chauffant pendant ½ heure à 150-160° l'éther méthylique de l'ecgonine droite avec du chlorure de benzoyle.

L'ecgonine droite a été obtenue par Einhorn et Marquardt (Ber. D. Ch. 23, 468) ~~l'ont obtenue~~ par l'action des alcalis bouillants sur l'ecgonine gauche. Elle se forme encore quand on chauffe la nor-d-ecgonine avec de l'iodure de méthyle et de la potasse. (Einhorn et Friedländer Ber. D. Ch. 26, 1491)

Elle fond à 257°.

Oxydée par le permanganate, la d-ecgonine donne la α-nor-d-ecgonine. Par l'acide chromique, elle donne l'acide tropinique droit comme la l-ecgonine.

Chauffée à 240° avec une solution acétique saturée de gaz chlorhydrique, elle donne de l'anhydroecgonine.

On peut en partant de cette d-ecgonine obtenir toute la série des dérivés correspondants à ceux de la l-ecgonine.

On a vu que la cocaïne hydrolysée par les acides subit un dédoublement étudié par Lossen, en alcool méthylique, acide benzoïque et en une base $C^9H^{15}AzO^3$ l'ecgonine.

L'ecgonine constitue la partie fondamentale de la molécule de la cocaïne ; c'est donc à l'étude de sa structure qu'il faut s'attacher surtout, car celle-ci une fois établie, il sera facile d'établir les relations qui l'unissent à l'alcool méthylique et à l'acide benzoïque obtenus dans son dédoublement.

Constitution de l'Ecgonine -

L'ecgonine répond à la formule $C^9H^{15}AzO^3$. Dans ses réactions simples, elle se révèle comme étant un corps à fonction triple : elle se comporte à la fois comme un alcool monoatomique comme un acide monobasique et comme une base azotée tertiaire.

On peut mettre en évidence la fonction alcoolique dans la formule par le groupe (OH) : $C^9H^{14}AzO^2(OH)$ - Expérimentalement ce fait est basé sur la formation d'éthers-sels facilement saponifiables, quand on fait agir sur l'ecgonine les anhydrides d'acides (benzoïque, cinnamique, truxillique) ou les chlorures d'acides (chlorure de benzoyle) ; en outre les corps à fonction alcoolique perdant de l'eau sous l'action des déshydratants, donnent naissance à des composés non saturés à liaison éthylénique. Il en est ainsi pour l'ecgonine, qui, perdant 1(H^2O) quand on la traite

par le pentachlorure de phosphore donne l'anhydroecgonine.

L'ecgonine est un acide monobasique fait qu'on peut mettre en évidence en écrivant un $-CO^2H$ dans sa formule $C^8H^{13}Az(OH)(CO^2H)$. Elle se combine en effet aux alcalis pour donner des sels non métalliques parfaitement stables et indécomposables par l'anhydride carbonique. Elle s'éthérifie aussi quand on la maintient en solution alcoolique en présence d'un acide minéral.

Enfin, l'ecgonine est une base tertiaire. elle donne naissance à des sels d'ammonium quaternaires par simple addition d'une molécule d'un chlorure, d'un bromure ou d'un iodure alcoolique. On peut donc la représenter dès maintenant par la formule :

$$C^9H^{15}AzO^3 = C^8H^{13} \begin{cases} Az \\ CO^2H \\ OH \end{cases}$$

Mais les solutions d'ecgonine sont neutres vis-à-vis du tournesol et ne décomposent pas les carbonates : il semble donc vraisemblable d'admettre que dans l'ecgonine la fonction acide n'est pas libre mais qu'elle se trouve saturée par la basicité de l'azote. L'ecgonine serait ainsi une sorte de bétaïne

$$C^9H^{15}AzO^3 = C^8H^{13} \begin{cases} AzH \\ CO.O \\ OH \end{cases}$$

et serait ramenée à sa première forme tant par les alcalis pour donner des sels, que par les acides minéraux dans son éthérification. D'autre part, l'azote supporte un groupe $-CH^3$, comme dans la méthylamine H^2Az-CH^3 : ce fait découle des expériences suivantes:

a) Merck a obtenu de la méthylamine H^2Az-CH^3 en faisant bouillir l'ecgonine avec de l'eau de baryte (Ber. d. Ch. 19, 3002)

b) En oxydant avec ménagement l'ecgonine au moyen du

permanganate en solution diluée Einhorn a obtenu un corps $C^8H^{13}AzO^3$, la norecgonine, base facile à éthérifier par sa fonction acide et dont les éthers jouissent des propriétés des bases secondaires. Il y a eu enlèvement par oxydation du $-CH^3$ lié à l'azote.

On peut donc déjà formuler l'ecgonine

$$C^7H^{10}\begin{cases} Az.CH^3 \\ CO^2H \\ OH \end{cases} \quad \text{ou} \quad C^7H^{10}\begin{cases} AzH-CH^3 \\ CO.O \\ OH \end{cases}$$

Cela étant, il reste maintenant à étudier le mode d'enchaînement des atomes de carbone et d'azote dans le radical complexe $C^7H^{10}Az$ pour pouvoir représenter l'ecgonine par une formule qui explique le plus grand nombre de faits possible. Or, on peut arriver à ce but par deux voies principales: 1° par l'étude des produits d'oxydation de l'ecgonine

2° par l'anhydroecgonine et ses dérivés immédiats.

1. Etude des produits d'oxydation de l'Ecgonine -

A) Tropinone - Willstätter et Müller (Ber. D. Ch. 31, 2655) en soumettant l'ecgonine avec ménagement à l'action oxydante de l'acide chromique en solution sulfurique ont remarqué qu'il y avait production d'anhydride carbonique et d'un composé basique possédant en outre les propriétés des acétones: la tropinone. En tant que base, elle peut donner des sels bien cristallisés, et fixer l'iodure de méthyle; en tant qu'acétone, elle se combine à l'hydroxylamine et à la phénylhydrazine pour donner une oxime et une phénylhydrazone bien caractérisées.

Quant aux fonctions acide et alcoolique existant dans l'ecgonine, elles ont cessé d'être, la première par suite d'une perte de CO^2, l'autre par sa transformation en fonction acétonique. Pour mettre cette dernière en évi-

dence, on peut écrire : $C^8H^{13}AzO = C^7H^{13}Az(=CO)$

Quelles sont les relations entre ce groupement (=CO) et le reste de la molécule ? Un certain nombre de faits permettent de les établir. On sait que pour les acétones dans la formule desquelles on admet un ou plusieurs $-CH^2-$ liés directement au =CO le voisinage du =CO communique aux $=CH^2$ certaines propriétés de combinaison, ce qu'on caractérise souvent en disant que ces groupements méthylène $-CH^2-$ sont acides. Cela résulte des travaux de Claisen pour les acétones à chaîne ouverte, puis de ceux de Wallach, puis de Vorländer et Kobohm pour les acétones cycliques. Or, la tropinone présente certaines propriétés de cet ordre et qui sont très utiles pour les conclusions qu'on en peut tirer en faveur de sa constitution.

La tropinone se combine facilement aux métaux alcalins pour donner des sels sodés ou potassés (Willstätter u. Bode. Ber. d. Ch. 33, 411) l'un des $-CH^2-$ voisins du CO entre alors en jeu.

L'aldéhyde benzoïque, réagissant sur l'acétone ordinaire et sur l'hexanone donne naissance à une dibenzalacétone et à une dibenzalhexanone, avec élimination de $2(H^2O)$; dans d'autres cas, pour le camphre (Haller), pour la menthone (Wallach) dans les formules desquelles on n'admet qu'un seul groupe méthylène relié directement à CO, la condensation avec l'aldéhyde benzoïque se fait avec élimination d'une seule molécule d'eau et on ne peut obtenir qu'un monobenzaldérivé. Et Claisen se sert de ces résultats pour fixer le nombre des $-CH^2$ unis directement au CO dans les acétones de la série grasse et récemment, on a étendu cette remarque aux acétones polyméthyléniques.

Ce pouvoir de combinaison des CH^2 liés au CO n'est d'ailleurs pas limité à l'aldéhyde benzoïque : d'autres aldéhydes, l'éther oxalique, l'acide azoteux et les sels de diazobenzène peuvent réagir de la même façon, quand la cétone examinée renferme

soit $-CH^2-CO-CH^2-$ soit $CO-CH^2-$

Il y a alors élimination soit d'une seule soit de deux molécules d'eau.

Willstätter (Ber. D. Ch. 30, 731) a pu combiner directement sous l'influence du gaz chlorhydrique sec 2 molécules d'aldéhyde benzoïque à une seule de tropinone avec élimination de $2(H^2O)$.

$$C^8H^{13}AzO + 2C^6H^5-CHO = 2H^2O + C^{20}H^{21}OAz.$$

L'étude de la réaction (Ber. D. Ch. 30, 2679) a montré qu'elle était tout à fait normale : le composé $C^{20}H^{21}AzO$ doit être regardé comme la dibenzaltropinone : $C^9H^9AzO(=CH-C^6H^5)^2$; on n'a jamais pu obtenir un monobenzaldérivé.

En présence du méthylate de sodium, le furfurol se combine à la tropinone d'une façon tout à fait analogue en donnant la difurfuraltropinone, qui au point de vue chimique, rappelle la difurfuralacétone (Willstätter. Ber. D. Ch. 30, 2679)

Ces faits doivent faire admettre dans la tropinone la chaîne

$-CH^2-CO-CH^2-$

au même titre que pour les acétones du groupe des terpènes (Wallach) et que pour l'oxyde de mésityle et la phorone (Claisen). On pourrait seulement objecter ici que l'azote peut avoir un rôle quelconque dans la combinaison ; il n'en est rien. Willstätter a soumis aux mêmes

et trois d'autres dérivés du groupe de la tropine renfermant le même noyau fondamental, mais sans résultat. Si l'azote était intervenu dans la combinaison, on aurait en effet obtenu les produits de condensation avec tout autre composé que la tropinone.

La tropinone maintenue à basse température en présence du nitrite d'amyle est une solution acétique saturée de gaz chlorhydrique, donne lieu à la formation du chlorhydrate de la diisonitrosotropinone

$$C^8H^{13}AzO + 2\,C^5H^{11}.AzO^2 + HCl = Az\,C^8H^8O(=AzOH)^2, HCl + 2\,C^5H^{11}-OH$$
tropinone — nitrite d'amyle

Cette diisonitrosotropinone est la dérivée d'une structure non existante : la tropanethione.

Le diazobenzène en solution acétique se combine également à la tropinone. 2 molécules de diazobenzène se combinent à une molécule de tropinone et élimination de $2(H^2O)$. il se forme l'acétate d'un composé $C^{20}H^{21}Az^5O$.

$$C^8H^{13}AzO + 2\,C^6H^5-Az{:}Az-OH = 2H^2O + C^{20}H^{21}Az^5O$$

or, l'acide acétonedicarbonique de formule

$$CO^2H-CH^2-CO-CH^2-CO^2H.$$

donne, dans les mêmes conditions que la tropinone avec l'acide azoteux un dérivé diisonitrosé et avec le diazobenzène la diphenylhydrazone de l'aldéhyde mésoxalique

$$\begin{matrix} CH & — & CO & — & CH \\ \| & & & & \| \\ Az^2H.C^6H^5 & & & & Az^2H.C^6H^5 \end{matrix}$$

(Bechmann et Keckiang. Ber. D. Ch. G. 24 b, 21, 2990)

Ces analogies sont une preuve de plus en faveur de la présence

du groupement $-CH^2-CO-CH^2-$ dans la tropinone.

Bien plus, l'éther oxalique réagit lui-même sur la tropinone de la même façon qu'il le fait sur l'acétone ordinaire. L'oxalate d'éthyle mis en présence de la tropinone en solution méthylique et de méthylate de sodium donne l'éther tropinone-monoxalique

$$C^8H^{13}AzO + \begin{matrix} COOC^2H^5 \\ | \\ COOC^2H^5 \end{matrix} = C^2H^5OH + C^8H^{12}AzO(CO-COOC^2H^5)$$

éther tropinone-monoxalique

Cet éther tropinone-monoxalique contient encore un $-CH^2-$ lié au $-CO$. Car le nitrite d'amyle le transforme en un isonitrosodérivé soluble dans les alcalis avec une coloration jaune intense.

Si on prolonge davantage la réaction, on obtient l'éther tropinone dioxalique

$$C^8H^{12}AzO(CO-COOC^2H^5) + \begin{matrix} COOC^2H^5 \\ | \\ COOC^2H^5 \end{matrix} = C^2H^5OH + C^8H^{11}AzO(CO.COOC^2H^5)^2$$

Dans les mêmes conditions, l'acétone ordinaire donnait d'abord l'acide acétoxalique, puis l'éther xanthochélidonique (Claisen et Stylos, Ber. D. Ch. 20, 2188; Claisen. Ber. D. Ch. 24, 111)

Claisen a démontré également (Ann. 281, 306) que les cétones renfermant $R-CO-CH^2-R$ et non celles dont la formule contient $-CO-CH<^{R_1}_{R_2}$ réagissent sur l'éther formique en présence de la soude ou du méthylate de sodium, pour donner des combinaisons oxyméthyléniques. La tropinone fixe ainsi un reste formique; on obtient une combinaison oxyméthylénique cristallisée $C^9H^{13}AzO^2$ qui donne une coloration caractéristique avec le chlorure ferrique (Willstätter et Iglauer, 33, 350)

Tous ces faits prouvent nettement qu'il convient d'introduire dans la formule de la tropinone le $-CO-$ à côté de deux groupes méthylène $-CH^2$

La tropinone sera donc $CH^3-Az=C^4H^5<\begin{matrix}CH^2\\ | \\ CO\\ | \\ CH^2\end{matrix}$

Iodométhylation de la tropinone. La tropinone se combine à l'iodure de méthyle et son iodométhylate est facilement décomposé par les alcalis.

$$C^8H^{13}AzO, CH^3I + KOH = KI + AzH(CH^3)^2 + C^7H^8O.$$

Le composé C^7H^8O, d'abord regardé par Willstätter (Ber. d. Ch. 29, 393) comme aldéhyde dihydrobenzoïque semble être un composé acétonique.

Action du brome sur la tropinone. Le chlorhydrate de tropinone en solution acétique traité par le brome, donne la tétrabromotropinone; et l'acide azotique transforme celle-ci en tribromopyridine (Willstätter, Ber. d. Ch. 29, 2228), ce qui indique la présence d'un noyau pyridique dans la tropinone.

La seule conclusion possible de l'étude de la tropinone est donc que cette dernière renferme le groupement $-CH^2-CO-$ correspondant à une chaîne $-CH^2-CH.OH-CH^2$ dans l'ecgonine. Il reste donc à ~~étud~~ rechercher la forme de la chaîne carbonée qui constitue le reste $=C^4H^5-Az-CH^3$ de la molécule de la tropinone. La dégradation de l'acide tropinique y suffit.

II). Acide tropinique. Nous venons de voir que l'acide chromique oxydant l'ecgonine conduit d'abord à la tropinone; si l'oxydation est poussée plus loin on obtient l'acide tropinique droit, (Liebermann, Ber. d. Ch. 24, 3108)

L'acide tropinique est un acide bibasique à 2 carboxyles CO^2H dont l'un ne provient certainement pas, comme on pourrait le penser, de celui de l'ecgonine, puisque la tropinone est le terme de passage

L'acide tropinique est aussi base tertiaire et à ce titre peut for

une molécule d'iodure de méthyle. Mais il ne renferme plus ni la fonction alcoolique de l'ecgonine, ni la fonction acétonique de la tropinone. Les deux carboxyles se forment donc dans l'oxydation de la chaîne

$$-CH^2-CHOH-CH^2- \qquad\qquad -CH^2-CO-CH^2-$$

puisque l'acide tropinique se forme à partir de la tropinone sans perte de carbone. En voici d'ailleurs la preuve.

Si on oxyde par l'acide chromique en solution sulfurique la dibenzaltropinone, la réaction donne naissance à de l'aldéhyde et à de l'acide benzoïques, et à un acide à deux carboxyles et non saturé $C^{15}H^{17}AzO^4$, qui se rapproche de l'acide tropinique. Nous avons admis pour la dibenzaltropinone la formule $R_1-\underset{\underset{CH.C^6H^5}{\|}}{C}-CO-\underset{\underset{CH.C^6H^5}{\|}}{C}-R_2$

L'acide qui est engendré par elle n'est autre que l'acide monobenzaltropinique. Sa formule totale, le départ d'aldéhyde benzoïque, son analogie de propriétés avec l'acide tropinique et sa non saturation s'accordent pour confirmer cette manière de voir.

Il y aurait donc rupture de la chaîne entre le -CO et un C voisin support d'un $=CH-C^6H^5$. Les deux atomes de C ainsi séparés deviendraient carboxyliques, pendant que l'oxydation transformerait $C^6H^5CH=$ en C^6H^5-CHO et que le deuxième $C^6H^5-CH=$ … subsisterait.

$$CH^3-Az=C^4H^5\left\langle\begin{matrix}C=CH-C^6H^5\\ CO\\ C=CH-C^6H^5\end{matrix}\right. -3O+H^2O = C^6H^5-CHO + CH^3-Az=C^4H^5\left\langle\begin{matrix}C=CH-C^6H^5\\ CO^2H\\ CO^2H\end{matrix}\right.$$

acide monobenzaltropinique

de sorte que le $-CH^2-CO-CH^2-$ de la tropinone devient $-CH^2-CO^2H\ CO^2H-$ dans l'acide tropinique.

On pourrait objecter que dans l'acide tropinique, le reste

benzylidène $C^6H^5-CH=$ est susceptible, au lieu d'être doublement lié au même atome de carbone, d'exister sous la forme $C^6H^5-CH\begin{smallmatrix}\diagup C\\ \diagdown C-\end{smallmatrix}$; mais cette hypothèse est peu vraisemblable, à cause du caractère non saturé de l'acide benzaltropinique.

L'acide tropinique est donc, en somme un acide carbonique et acétique substitué. Il reste à établir la forme générale de la chaîne carbonée de cet acide et le mode de liaison avec l'azote méthylé $=Az-CH^3$.

<u>Iodométhylation de l'acide tropinique.</u> L'acide tropinique libre ne fixe que très difficilement les iodures alcooliques : l'addition est au contraire beaucoup plus aisée si on part de son éther diméthylique. On obtient ainsi l'iodométhylate $\begin{smallmatrix}CH^3\\CH^3\end{smallmatrix}\!\!>\!\underset{I}{Az}=C^5H^8\begin{smallmatrix}\diagup CO.OCH^3\\ \diagdown CO.OCH^3\end{smallmatrix}$ en combinant une molécule d'iodure de méthyle à cet éther.

Tandis que les iodométhylates d'ecgonine et d'anhydroecgonine décomposés par les solutions alcalines conduisent immédiatement à un terme non azoté, l'iodométhylate de l'éther diméthylique de l'acide tropinique subit graduellement cette décomposition. En effet, les solutions aqueuses d'alcalis ou de leurs carbonates font perdre à cet iodométhylate une molécule d'acide iodhydrique en même temps que prend naissance l'éther diméthylique d'un nouvel acide bibasique et azoté : l'acide méthyltropinique $C^9H^{15}AzO^4$. Cet acide se comporte vis-à-vis du permanganate en solution alcaline comme non saturé ; il est diméthylé à l'azote et possède les propriétés des bases tertiaires. Sa formation doit donc être représentée par l'équation :

$$\underset{\text{Iodométhylate}}{C^5H^8\begin{smallmatrix}\diagup CO.OCH^3\\ -CO.OCH^3\\ \| \\ Az\!\begin{smallmatrix}=(CH^3)^2\\ \diagdown I\end{smallmatrix}\end{smallmatrix}} = HI + \underset{\text{Éther méthyltropinique}}{C^5H^8\begin{smallmatrix}\diagup CO.OCH^3\\ -CO.OCH^3\\ \diagdown Az=(CH^3)^2\end{smallmatrix}}$$

L'acide méthyltropinique ainsi obtenu correspond à la diméthylpipéridine d'Hofmann : ces deux corps prennent naissance à la même période des iodméthylations successives l'un de l'acide tropinique l'autre de la pipéridine, tous deux sont non saturés et si on rapproche leurs formules :

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} > Az - C^5H^9 \qquad \text{et} \qquad \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} - Az - C^5H^7 < \begin{matrix} CO.OH \\ CO.OH \end{matrix}$$

diméthylpipéridine — acide méthyltropinique

on voit que l'on peut considérer l'acide méthyltropinique comme un acide diméthylpipéridine-dicarbonique.

Comme la diméthylpipéridine, l'acide ou plutôt l'éther diméthylique fixe par addition une nouvelle molécule d'iodure de méthyle pour donner un iodure d'ammonium quaternaire $\overset{(CH^3)^3}{I} \equiv Az - C^5H^7 - (CO.OCH^3)^2$. Ce corps se décompose aussi sous l'action des alcalis. L'éther diméthylique est d'abord saponifié puis il y a élimination d'acide iodhydrique et de triméthylamine en même temps que mise en liberté d'un corps de formule $C^7H^8O^4$ non azoté qui est un acide bibasique non saturé

$$(CH^3)^3 \equiv \underset{I}{Az} - C^5H^7 < \begin{matrix} CO.OCH^3 \\ CO.OCH^3 \end{matrix} - 3KOH = KI + Az \equiv (CH^3)^3 + C^5H^6(COOH)^2 + 2CH^3OH.$$

Cet acide $C^5H^6(COOH)^2$ correspond au pipérylène C^5H^8 et sa composition en fait un acide pipérylène dicarbonique.

L'acide pipérylène-dicarbonique est nettement bibasique au titrage; de plus comme il s'est formé avec perte de triméthylamine et qu'il y a eu par deux iodméthylations successives fixation de deux groupes CH^3 il faut conclure que l'acide tropinique est bien lui-même bibasique et que son azote est monométhylé. C'est là une preuve de plus en faveur de ces deux points.

L'acide pipérylène dicarbonique, fixant facilement par addition d'atomes de brome possède deux doubles liaisons; il peut de même fixer 4 atomes d'hydrogène pour donner un composé saturé. Si on 4' hydrogène en solution bouillante au moyen de l'amalgame de sodium et en maintenant la liqueur neutre au moyen d'un courant d'anhydride carbonique, on obtient un acide $C^7H^{10}O^4$, par fixation de 2H. Ce dihydroacide est un homologue de l'acide hydromuconique. Si au lieu de maintenir la liqueur au début de l'hydrogénation à l'état neutre on la laisse devenir alcaline, il y a production de deux acides bibasiques : l'un dihydrogéné isomère du précédent $C^7H^{10}O^4$, l'autre tétrahydrogéné et saturé $C^7H^{12}O^4$ fondant à 105-106° et que ses propriétés ont permis d'identifier sans aucun doute avec l'acide pimélique normal $CO^2H-(CH^2)^5-CO^2H$. La même chaîne carbonée non ramifiée doit exister aussi dans l'acide pipérylène dicarbonique et la façon dont ce dernier se comporte à l'hydrogénation a déterminé Willstätter à lui attribuer la formule suivante qui est celle d'un acide heptadiène dicarbonique $CO^2H-CH=CH-CH=CH-CH^2-CO^2H$. Et des deux doubles liaisons l'une située en α-β ou Δ1 serait détruite dans l'hydrogénation en liqueur neutre et l'autre en γ ou Δ2 disparaîtrait en même temps que la première dans l'hydrogénation en liqueur alcaline.

La même chaîne carbonée normale de l'acide pimélique devait se retrouver aussi dans l'acide tropinique, car la succession de deux méthylations est sans influence sur le mode de liaison existant entre atomes de carbone. Et les deux chaînons $-CO^2H$ et $-CH^2-CO^2H$ dont l'existence a été démontrée dans l'acide tropinique, sont l'un et l'autre liés à un atome

carbone et ... déjà

$$C - CH_2 - CO_2H$$
$$C - CO_2H.$$

Quels sont les atomes de carbone auxquels est relié l'azote qui, par la manière dont subit l'exhaustive méthylation, fait partie d'un noyau? Les deux chaînes latérales de l'acide tropinique CO_2H et CH_2CO_2H renfermant déjà trois atomes de carbone, il en résulte que le noyau de cet acide ne peut pas être formé avec plus de 4 C. Par suite, le noyau azoté le plus riche en carbone et pouvant exister dans l'acide tropinique serait un noyau pyrrolidique. Dans cette hypothèse on aurait affaire à un acide carbonique et acétique substitué de l'Az-méthylpyrrolidine suivant l'un des schémas.

(I): CH_3 – Az ; CH_2, $CH.COOH$; $COOH-CH_2-CH$, CH_2

(II): CH_3 – Az ; CH_2, $CH.CH_2.COOH$; CH_2, $CH.COOH$

(III): CH_3 – Az ; $COOH-CH_2-CH$ (α'), $CH.COOH$ (α) ; CH_2 (β'), CH_2 (β)

Quel est de ces trois modes de représentation le plus conforme aux faits observés? C'est évidemment le III qui permet seul d'expliquer facilement le passage à l'acide pimélique normal. L'azote fermerait donc en (α, α') la chaîne carbonée de ce dernier acide et l'acide tropinique serait un acide Az-méthylpyrrolidine-α-carbonique-α'-acétique (Willstätter, Berl. Ber. 31, 1534)

Mais comment confirmer expérimentalement le noyau pyrrolidique? Jusqu'ici, il manque à cet égard une preuve décisive. Cependant, beaucoup de faits accessoires peuvent être invoqués. L'acide tropinique chauffé à température suffisamment élevée avec de la glycérine perd de l'anhydride carbonique et donne naissance à des bases, qui renferment de la

pyrrolidine (Willstätter. Ber. D. Ch. 30, 731). Par distillation sèche de l'acide tropinique, ainsi que de la tropinone et de l'ecgonine, on obtient des vapeurs qui colorent en rouge le bois de pin imprégné d'acide chlorhydrique ce qui est une réaction caractéristique donnée par le pyrrol et la pyrrolidine et que n'offrent pas les dérivés hydropyridiques traités de même. – D'autre part, le noyau pyrrolidique est de tous les noyaux azotés renfermant moins de 5 atomes de carbone le plus stable. On ne peut invoquer ici la formation d'acide succinique par oxydation azotique de l'anhydroecgonine, fait bien difficile à interpréter si on n'admettait pas dans la formule de celle-ci le groupement:

```
C       C
|       |
CH2 — CH2
```

On peut enfin chercher des analogies. Il n'y a pas en effet impossibilité que les divers alcaloïdes du coca aient des constitutions voisines. Or Liebermann et Cybulski ont trouvé à côté de la cocaïne un alcaloïde reconnu l'hygrine qui serait, d'après eux, un dérivé de l'Az-méthylpyrrolidine et que l'oxydation transforme en un acide Az-méthyl-pyrrolidine carbonique monobasique, l'acide hygrique. Or la constitution de cet acide est établie sans aucun doute par la synthèse qu'en a faite Willstätter (Ber. d. Ch. 33, 1160).

L'éther αδ-dibromopropylmalonique

$$CH^2Br - CH^2 - CH^2 - CBr < \begin{matrix} COOC^2H^5 \\ COOC^2H^5 \end{matrix}$$

se change dans l'action de l'ammoniaque en la diamide de l'acide αα-pyrrolidine dicarbonique

```
        AzH
CH2        C < CO.AzH2
|          |   CO.AzH2
CH2  —  CH2
```

Dans les mêmes conditions, la méthylamine donnait un dérivé

correspondant de l'Az-méthylpyrrolidine

$$\begin{array}{c} AzH-CH^3 \\ CH^2 \diagup \quad \diagdown C \begin{smallmatrix} COOC^2H^5 \\ COOC^2H^5 \end{smallmatrix} \\ CH^2 \text{———} CH^2 \end{array}$$

qui, soumis à l'ébullition avec de l'eau de baryte, perdant de l'anhydride carbonique en donnant l'acide hygrique.

Un acide encore plus voisin de l'acide (tropinique) a aussi été préparé synthétiquement par Willstätter et von Lieberer (Ber. d. Ch. 32, 1290). L'acide α-δ-dibromométhyladipique, chauffé avec une solution méthylique d'ammoniaque conduit facilement à l'acide β-méthylpyrrolidine dicarbonique.

$$\begin{array}{c} H^{OC}|COOH \\ Br-CH \quad CH\,Br \\ | \qquad\quad | \\ CH^3-CH \text{——} CH^2 \end{array} + AzH^3 = 2HBr + \begin{array}{c} AzH \\ COOH-CH-\alpha \qquad \alpha-C-COOH \\ | \qquad\qquad | \\ CH^3-CH\beta \text{———} CH^2 \end{array}$$

acide β-méthyl-αα-dicarbonique

Les propriétés de cet acide bibasique se rapprochent de l'acide tropinique. En particulier, ses vapeurs surchauffées, comme celles de l'acide hygrique, donnent la réaction du pyrrol.

Par suite, la formule la plus vraisemblable pour l'acide tropinique semble donc être : $CO^2H-CH^2-CH \langle Az-CH^3 \rangle CH-CO^2H$ (avec CH^2—CH^2). Mais cet acide, que sa transformation en acide pipérylène-dicarbonique et la formation d'un éther diméthylique montrent comme étant bibasique, est monobasique au titrage. Ce caractère particulier ne peut être interprété que d'une seule façon, en supposant une liaison bétaïnique entre l'un des 2 carboxyles et l'azote basique ; par exemple :

$$\begin{array}{c} CH^3-Az-H \quad\; O \\ COOH-CH^2-CH \diagup \quad \diagdown CH-CO \\ CH^2 \text{————} CH^2 \end{array}$$

Mais alors, il y a deux formules possibles pour l'éther diméthylique de l'acide tropinique

$$(I) \quad \begin{array}{c} CH_3 \diagdown Az-CH^3 \quad O \\ COOCH^3-CH^2CH \quad CH-CO \\ CH^2 \text{———} CH^2 \end{array} \qquad \begin{array}{c} Az-CH^3 \\ CH^3-COO-CH^2CH \quad CH-COOCH^3 \\ CH^2 \text{———} CH^2 \end{array} \quad (II)$$

C'est la formule II qu'il convient d'adopter; dans l'hypothèse I, lors de la formation de l'iodométhylate l'alcoyle devrait aller au reste -CO.O.- et l'halogène à l'azote. Si on applique la méthode d'Hofmann, les iodométhylates successifs de l'éther dipropylique de l'acide tropinique, ce qu'on obtient dans la dernière décomposition, c'est de la triméthylamine et non pas comme le demanderait l'hypothèse I de la diméthylpropylamine (Willstätter. Ber. D. Ch. 32/1)

La formule de l'acide tropinique étant établie, il est facile de remonter de là à celle de la tropinone qui n'en diffère qu'en ce que la chaîne $-CH^2-CO-CH^2-$ remplace $-CO^2H$ CO^2H-CH^2-. La tropinone devra être représentée par :

```
CH2 — CH — CH2
|     |      |
|     Az-CH3 CO
|     |      |
CH2 — CH —  CH2
```

et l'alcool correspondant à cette acétone, par

```
CH2 — CH — CH2
|     |      |
|     Az CH3 CHOH
|     |      |
CH2 — CH — CH2
```

C'est la formule commune à la tropine et à la pseudotropine. L'ecgonine n'est que le dérivé carbonique de l'un de ces deux isomères.

On retrouve, en somme, dans toute cette série le corps, la chaîne non ramifiée de l'acide pimélique, sous forme d'un noyau heptaméthylénique. La chaîne carbonée de la tropinone n'est, en effet, autre que celle de la subérone :

```
CH2 — CH2 — CH2
|             |
|             CO
|             |
CH2 — CH2 — CH2
```

Il reste ici à faire une remarque. La formule de la tropinone peut être mise sous la forme

```
        CO
CH2 /      \ CH2
   |        |
CH |-CH2-CH2-| CH
     \
      Az - CH3
```

qui se rapproche de la formule qui représente ordinairement la triacétonamine

$$CO \quad CH^2 \quad CH^2 \quad CH^3-C \; CH^3 \quad CH^3-C-CH^3 \quad AzH$$

Ces deux amido-cétones seraient ainsi des γ-pipéridones substituées en α et en α'. Mais il n'y a pas seulement analogie de structure entre ces deux bases. Par oxydation, elles peuvent l'une et l'autre donner un acide bibasique avec ouverture de la chaîne carbonée et par un mécanisme absolument semblable. La triacétonamine se transforme en acide imido-diméthylacétique-diméthylpropionique (Heintz. Ann. 198, 42) de la même façon que la tropinone en acide tropinique :

tropinone — acide tropinique | triacétonamine — acide imido-diméthyl-acétique-diméthylpropionique

Il fait bien curieux d'exister, en outre, entre les bases du groupe de la coca et celles qu'on peut dériver de la triacétonamine une grande ressemblance au point de vue des propriétés physiologiques (eucaïnes) Fischer, Ber. d. Ch. 16, 1604).

Manière de formuler les transformations de l'acide tropinique.

$$COOC^2H^5-CH^2-CH \; (Az-CH^3) \; CH-COOC^2H^5 \longrightarrow$$

Ether diméthylique de l'ac. tropinique — Iodométhylate

Acide diméthyltropinique — iodométhylate de l'acide diméthyltropinique

$$COOC^2H^5-CH^2-CH=CH-CH=CH-COOC^2H^5 \longrightarrow COOC^2H^5-CH^2-CH^2-CH^2-CH^2-COOC^2H^5$$

acide pipérylène dicarbonique — acide pimélique normal

2. Étude de l'Anhydroecgonine.

La structure du noyau fondamental de l'ecgonine peut encore être démontrée au moyen de son dérivé de déshydratation, l'anhydroecgonine $C^9H^{13}AzO^2$ obtenu par Merck (Ber. d. Ch. [illegible] 3002) en traitant l'ecgonine par le pentachlorure de phosphore.

Dans cette réaction, la fonction alcoolique seule de l'ecgonine a disparu; la fonction acide et la fonction basique ont persisté. L'anhydroecgonine ne réagit plus en effet sur les anhydrides et les chlorures d'acide pour donner des éthers mais elle peut fixer Br^2, I^2, HBr ou 2 (OH) pour donner naissance à des composés saturés: il y a eu transformation d'une chaîne $-CH^2 CHOH-$ en $-CH=CH-$; c'est là un fait du même ordre que la production de tropidine à partir de la tropine. La tropidine $C^8H^{13}Az$ a même été obtenue à partir de l'anhydroecgonine quand on chauffe cette dernière avec l'acide chlorhydrique à 280°; il y a alors départ de CO^2, de sorte que la tropidine n'est que l'anhydroecgonine décarboxylée; l'anhydro-ecgonine est l'acide tropidine-carbonique et l'ecgonine l'acide tropine-carbonique.

Il existe donc entre les deux groupes d'alcaloïdes de la belladone et du coca des relations de constitution étroites et même, on pourrait déduire la structure des derniers de celle admise après l'étude de la tropine. Mais les faits sont suffisamment nombreux pour établir une démonstration, en ce qui touche le groupe des alcaloïdes du coca. Comme il a été fait de la dégradation méthodique de l'acide tropinique, on peut arriver à établir l'existence dans l'anhydroecgonine d'un noyau heptacarboné, et cela par deux voies:

1° Iodométhylation de l'anhydroecgonine

2° Iodométhylation de l'hydroecgonidine, produit d'hydrogénation

1° Iodométhylation de l'anhydroecgonine — Par sa fonction acide, l'anhydroecgonine peut donner un éther éthylique, et celui-ci à son tour, par sa fonction basique, peut fixer une molécule d'iodure de méthyle pour donner l'iodométhylate $C^9H^{12}AzO^2(CH^3), CH^3I$.

Cet iodométhylate, traité par une liqueur alcaline bouillante se décompose, mais on arrive immédiatement à un produit de décomposition non azoté, contrairement à ce qui se produit dans la décomposition des iodométhylates de pipéridine, de tropine ou de l'acide tropinique. Dans ces conditions, il y a saponification de la fonction éther de cet iodométhylate, départ de diméthylamine et formation d'un acide non saturé $C^8H^8O^2$ (Einhorn. Ber. D. Ch. 26, 324) Cet acide qui renferme CO^2 en moins que le tropilidène obtenu dans la décomposition de l'iodométhylate de tropidine, peut être appelé acide tropilidène-carbonique.

Cet acide fond à 33°. Il fixe facilement 2 Br par addition pour donner un dibromure $C^8H^8O^2Br^2$, puis 2 HBr ou 4 H pour donner un dibromhydrate ou un tétrahydroacide. Ce dernier possède encore une double liaison car il réduit immédiatement le permanganate (Einhorn et Tahara, Ber. D. Ch. 26, 324)

Soumis à l'ébullition avec une solution de potasse, cet acide s'isomérise. On obtient un autre acide de même formule fondant à 155° qu'Einhorn et Friedländer avaient déjà obtenu à partir de l'ecgonine. Si l'action de l'alcali est prolongée pendant quelque temps, on arrive finalement à un troisième isomère liquide dont l'amide fond à 90° (Einhorn et Willstätter B. D. Ch. 27, 2827)

au point de vue de la saturation, tous ces acides se comportent de façon identique. Ils sont tous hydrogénés par l'amalgame de sodium ou par le sodium et l'alcool et donnent des acides tétrahydrogénés. Le produit formé par fixation de 6 (H) est le même pour ces trois acides et a pour formule $C^8H^{14}O^2$. Il est saturé. (Willstätter. Ber. d. Ch. 31, 1(34))

Cet acide a précisément la même composition que l'acide subérane-carbonique, ou cycloheptane-carbonique. Il y a de plus identité entre leurs points de fusion, ceux de leurs amides, ainsi qu'entre les propriétés de leurs dérivés bromés et des oxyacides correspondants. (Buchner, Ber. d. Ch. 31, 2004).

Or, l'acide subérane-carbonique a été obtenu en 1881 par Spiegel à partir de la subérone $C^7H^{12}O$. Celle-ci se combine à l'acide cyanhydrique pour donner le nitrile oxysubérane-carbonique $C^7H^{12}{<}^{OH}_{CAz}$. Celui-ci est transformé en acide α-chlorosubérane-carbonique $C^7H^{12}{<}^{Cl}_{CO^2H}$ puis en acide subérène-carbonique non saturé $C^7H^{11}-CO^2H$, qui hydrogéné conduit à l'acide subérane-carbonique $C^7H^{13}-CO^2H$. Depuis ce moment, Markownikoff (Ber. d. Ch. 27, Ref. 28) et Wislicenus et Mayer (Ann. 271, 361) ont fixé la nature de la subérone en tant que dérivé du cycloheptane. Étant données les relations établies par la synthèse entre la subérone et l'acide subérane-carbonique, celui-ci est aussi un dérivé du cycloheptane et sa nature de composé saturé, ainsi que sa formule totale le font regarder comme l'acide cycloheptanecarbonique. Cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par la production d'acide pimélique normal quand on oxyde cet acide au moyen de l'acide azotique

(Buchner et Jacobi. Ber. D. Ch. 30, 399). Or, ~~[illegible]~~ le même résultat a été obtenu avec la subérone et nous pouvons remarquer ici que l'acide pimélique est aussi le terme ultime de l'iodométhylate de l'acide tropinique.

Les 3 acides tropilidène carboniques $C^8H^8O^2$ suivant donc des formules à 3 doubles liaisons dans un noyau heptacarboné : acides cycloheptatriène-carboniques.

Ces faits ont permis le premier pas dans la voie synthétique. Dans ces dernières années, Buchner a pu reproduire synthétiquement les trois acides cycloheptatriène-carboniques cités plus haut. Buchner et Curtius (Ber. D. Ch. 18, 2377) avaient obtenu par condensation de l'éther diazoacétique avec le benzène un acide liquide isomère de l'acide phénylacétique et qu'ils avaient nommé : acide pseudophénylacétique.

L'amide de cet acide chauffée avec une solution alcaline se transforme presque quantitativement en un acide $C^8H^8O^2$, trois fois non saturé et qui par fixation de 6 4, conduit comme les acides tropilidène carboniques à l'acide cycloheptane-carbonique. Cet acide était donc un acide cycloheptatriène-carbonique, non identique, mais seulement de même formule que l'un des acides dérivés de l'anhydroecgonine. Buchner l'a nommé acide α-isophénylacétique ; il fond à 71°.

Un nouvel isomère : acide β-isophénylacétique a été isolé par (Buchner et Lingg ; Ber. D. Ch. 31, 2247) de l'éther pseudophénylacétique chauffé pendant 4 heures à 150° dans le vide. Il fond à [illegible]

Enfin ce dernier acide, chauffé pendant 48 heures avec une

solution alcoolique de potasse s'isomérise à nouveau. Et l'acide dans lequel il se transforme est liquide. (acide γ-isophénylacétique)

Ces trois acides par fixation de H_2 donnent naissance à l'acide subéranecarbonique $C^7H^{14}O^2$. Par là, les trois acides isophénylacétiques de Buchner sont en relation étroite avec les acides tropilidène-carboniques. Mais d'autres faits permettent des identifications.

L'acide α-isophénylacétique, en se combinant à chaud, à l'acide bromhydrique, donne un dibromhydrate identique à celui qu'on peut obtenir en se combinant à froid 2HBr à l'acide tropilidène carbonique fondant à 33°. L'acide α donne encore avec le brôme, deux tétrabromures dont l'un est identique au tétrabromure de l'acide tropilidène-carbonique ~~liquide~~ ~~fondant à 55°~~ liquide, d'Einhorn et Willstätter.

L'acide β-isophénylacétique (F. 55°) et son amide (F = 98°) ont mêmes points de fusion que l'acide et l'amide tropilidène-carboniques obtenus par Einhorn et Friedländer à partir de l'ecgonine.

De plus, les acides α- et β-isophényl-acétiques s'isomérisent pour donner l'acide γ-isophénylacétique liquide, quand on les chauffe pendant 48 heures avec la potasse alcoolique. Or, le ~~a~~cide ~~tr~~opilidène-carbonique fondant à 33°, sans analogue dans la série des isophénylacétiques connus donne quand on le chauffe avec une lessive de soude, de la même façon (Einhorn et Willstätter), d'abord un acide fondant à 55° identique à l'acide β-isophénylacétique, puis un acide liquide identique à l'acide γ-isophénylacétique.

Les acides cycloheptatriène-carboniques connus étaient donc au

nombre de quatre.

Acides cycloheptatriène-carboniques.

Acide α — isophénylacétique (Buchner)

Acide β { β-isophénylacétique (Buchner et Lingg)
{ para-méthylène-dihydrobenzoïque ou tropilidène carbonique de F: 55°
(Einhorn et Friedländer)

Acide γ { γ-isophénylacétique (Buchner) — Liquide
{ tropilidène-carbonique (Einhorn et Willstätter) "

Acide δ. | tropilidène-carbonique (Einhorn et Tahara) F: 32°

Précisément, la théorie permet de prévoir 4 isomères pour les acides cycloheptatriène-carboniques: on les connaît donc tous.

Voici les schémas par lesquels les représente Buchner.

acide α- — acide β- — acide γ- — acide δ-

Le premier nom donné par Einhorn et Tahara (Ber. D. Ch. 26, 324) à l'acide obtenu par eux à partir de l'anhydroecgonine rappelait la facile transformation du tétrahydrate de cet acide, en acide para-toluique quand on le chauffe avec les alcalis. Ils l'avaient désigné comme acide paraméthylène-dihydrobenzoïque. Mais on peut citer quelques exemples de ce passage d'un corps à noyau heptacarboné à un autre composé à noyau ~~dérivé~~ hexacarboné: cette transformation semble même caractéristique. Le subérane chauffé avec l'acide iodhydrique, se transforme en méthylcyclohexane, le brôme en présence du bromure d'aluminium anhydre le transforme en pentabromotoluène ($CH^3-C^6Br^5$). L'acide sulfurique concentré donne l'acide paratoluique ~~avec~~ en réagissant sur l'acide oxysubérane-carbonique (Buchner et Jacobi. Ber. D. Ch. 31, 399). Par oxydation directe, l'acide α-

isophénylacétique dans l'acide paraphtalique.

– (Buchner et Jacobi: Ber. d. Ch. 31. 2004)

En résumé, la dégradation de l'anhydroecgonine par décomposition de ses iodométhylates, conduit encore à conclure à la présence d'une chaîne heptacarbonée formant noyau dans les alcaloïdes du groupe de la cocaïne. La confirmation devient encore plus frappante par le passage direct de l'ecgonine à la subérone réalisé à partir de l'hydroecgonidine.

2° Iodométhylation de l'hydroecgonidine. L'anhydroecgonine $C^9H^{13}AzO$ et ses éthers fixent facilement 2H quand on les hydrogène par le sodium en présence d'alcool amylique bouillant. On obtient l'hydroecgonidine $C^9H^{5}AzO$, composé saturé vis-à-vis du permanganate.

Ce corps, transformé en éther éthylique donne un iodométhylate $C^7H^{11}\begin{matrix}\cdot CO^2C^2H^5\\ =Az<^{CH^3}_{CH^3}\\ I\end{matrix}$. Cet iodométhylate subit, sous l'action des alcalis, une décomposition semblable à celle de la pipéridine. Dans une première phase il y a mise en liberté d'acide iodhydrique et formation de l'éther éthylique de la méthylhydroecgonidine

$$C^7H^{11}\begin{matrix}\cdot CO^2C^2H^5\\ \diagdown Az\equiv_I(CH^3)^2\end{matrix} = HI + C^7H^{10}<\begin{matrix}CO^2C^2H^5\\ Az=(CH^3)^2\end{matrix}$$

Cet éther peut aussi donner un iodométhylate ou plutôt un iodure d'ammonium quaternaire par addition d'une molécule d'iodure de méthyle: les alcalis décomposent ce dernier: il y a départ de triméthylamine et formation d'un acide non saturé monobasique $C^8H^{10}O^2$.

$$C^7H^{10}\begin{matrix}CO^2C^2H^5\\ \diagdown Az\equiv(CH^3)^3\\ I\end{matrix} + 2KOH = C^2H^5OH + KI + Az\equiv(CH^3)^3 + C^7H^9\cdot CO^2K + H^2O.$$

L'acide qui prend naissance renferme 2(H) de plus que les acides tropilidène-carboniques. Sa formule et son mode de formation doivent le

faire rattacher à l'hydrotropilidène C^7H^{10}, carbure résultant de la décomposition de l'iodométhylate de l'hydrotropidine, cette dernière étant obtenue à partir de la tropidine, comme l'hydroecgonidine à partir de l'anhydroecgonine : c'est donc un acide hydrotropilidène carbonique. Cet acide, fixant 4 Br par addition conduit à un produit saturé : la formule renferme donc deux doubles liaisons.

On peut d'ailleurs l'hydrogéner au moyen du sodium et de l'alcool amylique bouillant ; le produit tétrahydrogéné qui se forme $C^7H^{13}-COOH$ est le même acide saturé, qui prend naissance dans l'hydrogénation complète des acides tropilidène-carboniques. Le même noyau fondamental existe donc dans le premier comme dans les seconds : celui du cycloheptane.

L'acide saturé ainsi obtenu, traité par le brome, fournit un dérivé α-substitué $C^7H^{12}Br-COOH$. Cet acide α-bromé est décomposé par l'eau de baryte en un acide non saturé $C^7H^{11}-CO^2H$ et en un acide-alcool $C^7H^{12} \begin{smallmatrix} OH \\ CO^2H \end{smallmatrix}$

L'acide non saturé n'est autre que l'acide subérène-carbonique ou cycloheptène carbonique identique à celui que donne l'acide oxysubérane carbonique par déshydratation

Quant à l'acide-alcool, c'est l'acide oxysubérane-carbonique lui-même et le bioxyde de plomb l'oxyde en donnant naissance à une cétone cyclique saturée $C^7H^{12}O$: c'est la cycloheptanone ou subérone. Oxydée elle-même, elle fournit l'acide pimélique normal.

La série des transformations subies dans la dégradation de l'anhydroecgonine et de l'hydroecgonidine peuvent être représentées par les schémas suivants.

$CH^2 — CH — CH\text{-}COOH$ → $CH^2 — CH — CH\text{-}COOH$
$Az\text{-}CH^3 \quad CH$ → $Az(CH^3)_2I \quad CH$
$CH^2 — CH — CH$ → $CH^2 — CH — CH$
Anhydroecgonine → Iodométhylate

$CH^2 = CH — CH\text{-}COOH$
$Az\text{-}CH^3 \quad CH$
$CH = CH — CH$
Acide tropilidène carbonique (δ-cycloheptatriène-carbonique de Buchner).

$CH^2 — CH — CH\text{-}COOH$ → $CH^2 — CH — CH\text{-}COOH$ →
$Az\text{-}CH^3 \quad CH^2$ → $Az(CH^3)_2I \quad CH^2$
$CH^2 — CH — CH^2$ → $CH^2 — CH — CH^2$
Hydroecgonidine → Iodométhylate d'hydroecgonidine

$CH^2 — CH — CH\text{-}COOH$ → $CH^2 = CH — CH\text{-}COOH$ →
$Az\text{-}(CH^3)_2 \quad CH^2$ → CH^2
$CH^2 = CH — CH^2$ → $CH^2 = CH — CH^2$
Méthylhydroecgonidine → Acide hydrotropilidène-carbonique

$CH^2 — CH — CH\text{-}COOH$ → $CH^2 — CH^2 — CBr\text{-}COOH$ →
$Az\text{-}CH^3 \quad CH^2$ → CH^2
$CH^2 — CH — CH^2$ → $CH^2 — CH^2 — CH^2$
Acide subérone-carbonique → Acide bromosubérane-carbonique

$CH^2 — CH^2 — COH\text{-}CO^2H$ → $CH^2 — CH^2 — CO$
CH^2 → CH^2
$CH^2 — CH^2 — CH^2$ → $CH^2 — CH^2 — CH^2$
Acide oxysubérane-carbonique → Subérone.

Par trois voies différentes : par l'étude des produits d'oxydation de l'ecgonine (tropinone et acide tropinique), et par dégradation de l'anhydroecgonine ainsi que de l'hydroecgonidine, on arrive à conclure que le noyau fondamental de l'ecgonine est un noyau heptacarboné. S'il restait un doute à cet égard l'indépendance même des trois méthodes suivies, ainsi que les résultats synthétiques déjà acquis doivent le faire disparaître.

Mais le noyau fondamental des alcaloïdes du groupe de la

cocaïne se retrouve aussi dans ceux du groupe de la tropine. Cette dernière conduit à la tropinone et à un acide tropinique différent de celui fourni par l'ecgonine, uniquement par ses propriétés optiques. Les deux acides actif et inactif se décomposent de la même façon par iodométhylation successive et fournissent finalement le même acide pipérylène-dicarbonique. L'ecgonine permet encore de passer à la tropidine, produit de déshydratation de la tropine.

On peut regarder l'hydrotropidine comme étant le corps initial de l'une et l'autre série d'alcaloïdes : par des substitutions simples pratiquées dans sa formule on représente facilement les différents composés étudiés. Et pour ne faire qu'une seule nomenclature, Willstätter nomme tropane ce corps fondamental. Sa formule est :

```
CH2 — CH ——— CH2
|      |      |
|     Az CH3  CH2
|      |      |
CH2 — CH ——— CH2
```

Cette formule rend compte du caractère saturé de ce produit d'hydrogénation de la tropidine, et réalise l'union d'un noyau Az-méthylpipéridique avec un noyau Az-méthylpyrrolidique ayant en commun 2 C et l'Az-CH3 ; en même temps qu'elle représente dans son ensemble le noyau du cycloheptane. Ces trois conditions sont celles qu'exigent les multiples transformations. Dans cette hypothèse, on formulera

```
CH2 — CH ——— CH2            CH2 — CH — CH2            CH2 — CH — CH2
|      |      |             |      |    |             |      |    |
|     Az-CH3  CHOH    →     |    Az-CH3 CO      →     |    Az-CH3 COOH
|      |      |             |      |    |             |      |
CH2 — CH ——— CH2            CH2 — CH — CH2            CH2 — CH — COOH
tropine (tropanol)          tropinone (tropanone)     acide tropinique
     ↓
CH2 — CH ——— CH2            CH2 — CH — CH2
|      |      |             |      |    |
|     Az-CH3  CH      →     |    Az-CH3 CHOH   (1)
|      |      ||            |      |    |
CH2 — CH ——— CH             CH2 — CH — CHOH
tropidine                   dihydroxytropidine.
```

(1) La formation d'acide tropinique à partir de la dihydroxytropidine de Fischer et Einhorn démontre encore que les 2-CO2H de l'acide tropinique proviennent de 2 C voisins de la dihydroxytropidine et partant, de la tropidine et de la tropine (Willstätter, Ber. D. Ch. 28, 2279)

La tropidine, soumise aux dèsméthylations successives conduit à un carbure C^7H^8, le tropilidène, isomère du toluène qui, d'après son mode de formation semble être

$$\begin{array}{l} CH - CH = CH \\ \| \qquad\qquad\quad CH^2 \\ CH - CH = CH \end{array}$$

ou cycloheptatriène.

Le carbure C^7H^{10}, plus riche de 2(H), ou hydrotropilidène, résulte de l'isodéméthylation de l'hydrotropidine, suivant :

$$(I) \quad \begin{array}{l} CH^2 - CH - CH^2 \\ | \qquad Az\equiv(CH^3)^2 \; CH^2 \\ CH^2 - CH \overset{OH}{} - CH^2 \end{array} = H^2O + \begin{array}{l} CH^2 - CH = CH \\ | \qquad Az=(CH^3)^2 \; CH^2 \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{array}$$

$$(II) \quad \begin{array}{l} CH^2 - CH = CH \\ | \quad OH \; Az\equiv(CH^3)^3 \; CH^2 \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{array} = H^2O + \begin{array}{l} CH^2 - CH = CH \\ | \qquad\qquad CH^2 \\ CH^2 - CH = CH \end{array} + Az\equiv(CH^3)^3$$

ce qui en fait un cycloheptadiène.

Ces différentes considérations ont reçu récemment une confirmation par la synthèse de la tropidine faite par Willstätter (Ber. D. Ch. 34, 129)

Les dérivés immédiats de l'ecgonine et ceux de la tropine conduisent sous certaines actions, à des composés hydropyridiques : c'est encore là une indication pour l'identité de constitution. Stoehr (Ber. D. Ch. 22, 1126) a préparé l'α. éthylpyridine en distillant l'ecgonine sur du zinc en poudre ; cette base avait déjà été obtenue par Merling à partir de la norhydrotropidine.

$$\begin{array}{l} CH^2 - CH - CH.COOH \\ | \quad Az\,CH^3 \quad CHOH \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH^2 - CH = CH \\ | \quad AzH \quad CH \\ CH^3 \quad \| \qquad \| \\ \qquad CH - CH \end{array}$$

Ecgonine → α. éthylpyridine

Nous avons vu que l'acide azotique transformait la tribromotropinone en une tribromopyridine.

3. Constitution de l'Ecgonine.

L'ecgonine, d'après la manière de formuler de Willstätter serait donc un acide-alcool dérivé du tropane. Mais quelles sont les

situations respectives à attribuer dans la formule du tropane à ces deux groupements substituants.

L'OH occupe la même situation que dans la tropine, fait démontré par la transformation de l'ecgonine en tropinone. Quant au CO^2H, il n'est pas rattaché au même atome de C que l'OH, suivant $\dot{C}<^{OH}_{CO^2H}$. En effet, la tropinone soumise à l'action de l'acide cyanhydrique donne un nitrile-alcool, qu'on peut transformer en α-ecgonine, isomère de l'ecgonine et ayant certainement l'OH et le CO^2H fixés au même C. D'autre part, si on transforme l'hydroecgonidine $C^8H^{14}Az(CO^2H)$ en amide $C^8H^{14}Az(CO.AzH^2)$, et qu'on la soumette à la réaction d'Hoffmann (hypobromite de soude) pour la transformer en amine, on obtient une base diacide $C^8H^{16}Az^2$, l'isotropylamine. Celle-ci est isomérique avec deux autres bases obtenues par réduction de la tropinonoxime au moyen de l'alcool et du sodium. Ces deux dernières se transforment l'une dans l'autre sous l'action des alcalis à l'ébullition, ce qui fait admettre entre elles la même relation qu'entre la tropine et la pseudo-tropine auxquelles elles correspondent : elles représentent les deux seules formes possibles ayant le reste AzH^2 fixé au même atome de C que l'OH dans la tropine. L'isomérie qui existe entre elles et l'isotropylamine est donc une isomérie de position. Et la formule la plus vraisemblable pour l'ecgonine serait dans ce cas :

```
CH2 — CH —— CH — COOH
 |      |      |
 |     Az CH3  CHOH
 |      |      |
CH2 — CH ——— CH2
```

dans laquelle l'OH et le CO^2H sont en β l'un par rapport à l'autre. Cette hypothèse s'accorde avec la non formation d'un acide β-cétonique très instable dans l'oxydation chromique de l'ecgonine.

Relations entre la formule de l'ecgonine et ses propriétés optiques.

Si on considère les schémas admis par Willstätter pour le tropane, la tropinone et la tropine, on voit qu'il renferment seulement 2 atomes de carbone asymétriques (C^*)

$$\begin{array}{l} CH_2 - \overset{*}{C}H - CH_2 \\ \quad | \qquad Az\text{-}CH_3 \quad CH_2 \qquad (\text{tropane}) \\ CH_2 - \overset{*}{C}H - CH_2 \end{array}$$

La formule générale de ces corps possède ainsi un plan de symétrie, mais pour chacun de ces atomes de C, les quatre restes substituants sont différents. Il devrait donc exister pour chacun de ces corps, conformément à la théorie de Van't Hoff et Le Bel, deux formes de pouvoirs rotatoires inverses qui mélangées donneraient un racémique. Il n'en est rien, et le tartrate de tropane n'a jamais pu être dédoublé en deux composants (Willstätter et Bode Ber. d. ch. 33, 415). La forme existante est donc l'inactive par compensation intramoléculaire.

Le noyau fondamental étant en conséquence inactif par nature, il semble naturel de rechercher dans l'introduction de nouveaux substituants la cause de l'apparition des propriétés optiques dans l'ecgonine et l'anhydroecgonine et de l'isomérie non optique de la tropine et de la pseudotropine. Ces deux dernières réalisent les deux formes stéréoisomériques possibles pour le tropanol :

$$\begin{array}{l} CH_2 - CH - CH_2 \\ \quad | \qquad Az\text{-}CH_3 \; H\text{-}C\text{-}OH \\ CH_2 - CH - CH_2 \end{array} \quad \text{et} \quad \begin{array}{l} CH_2 - CH - CH_2 \\ \quad | \qquad Az\text{-}CH_3 \; HO\text{-}C\text{-}H \\ CH_2 - CH - CH_2 \end{array}$$

Ces formules dans lesquelles le groupement CHOH possède un plan de symétrie expliquent bien l'inactivité optique des deux isomères. Mais si pour représenter l'ecgonine, on rattache un CO^2H à l'un des groupes CH^2 voisin du CHOH le plan de symétrie disparaît et le pouvoir

rotatoire est interprété. La formule de l'ecgonine renferme alors 4 atomes de carbone asymétriques.

```
CH2 — *CH — *CH-COOH
|      Az-CH3  *CHOH
CH2 —  CH — CH2
       *
```

Elle doit donc pouvoir exister sous plusieurs états optiquement isomériques, qu'on peut grouper en deux séries: les formes dérivant de la molécule de la tropine normale et celles dérivant de la pseudo-tropine.

La d-ecgonine obtenue par Einhorn et Marquardt (Ber. d. Ch. 23, 470) par l'action des alcalis sur la l-ecgonine, semble, par exemple, correspondre à la pseudo-tropine puisque la transformation qui la produit est réalisée à l'aide des mêmes agents que ~~p~~ le passage de la tropine à la pseudotropine. La d- et la l-ecgonine ne semblent pas en effet, énantiomorphes; leurs pouvoirs rotatoires sont passablement différents en valeur absolue et leurs points de fusion éloignés l'un de l'autre.

L'anhydroecgonine est lévogyre comme l'ecgonine. Sa formation peut être interprétée de deux façons différentes:

```
        *        *
CH2 — CH —— CH-COOH          CH2 — CH —— C -COOH
|      |       |             |      |       ‖
|     Az-CH3  CH             |     Az-CH3  CH
|      |       ‖             |      |       |
CH2 — CH —— CH               CH2 — CH —— CH2
       *
      (1)                          (2)
```

Lequel est de ces deux schémas le plus conforme aux faits observés? La formule (1) renferme 3 carbones asymétriques: elle explique le mieux l'activité optique de l'anhydro-ecgonine, activité optique qui disparaît dans le passage à la tropidine inactive, en même temps qu'il y a départ de CO^2 et par conséquent destruction du $-CO^2H$ que nous avons considéré comme étant la cause de l'asymétrie de l'ecgonine. Or, un atome de C ne peut devenir asymétrique, s'il est directement attaché à une double

liaison. Par suite il faut considérer dans l'anhydro-ecgonine, la double liaison comme étant en β-γ par rapport au CO^2H et rejeter le schéma (2). Cette manière de voir est d'ailleurs d'accord avec la formule de constitution attribuée à l'acide tropilidène-carbonique, à la suite de sa étude expérimentale. L'acide considéré ici étant celui qui provient de l'iodométhylation de l'anhydroecgonine, sa formule est

$$\begin{array}{l} CH = CH - CHCO^2H \\ | \qquad\qquad\quad | \\ | \qquad\qquad\quad CH \\ | \qquad\qquad\quad \| \\ CH = CH - CH \end{array}$$

et la double liaison s'y trouve bien en β.γ. par rapport au CO^2H.

En un mot la formule la plus vraisemblable pour l'ecgonine est

$$\begin{array}{l} CH^2 - CH - CH - COOH \\ | \qquad\quad | \qquad\quad | \\ | \qquad Az.CH^3 \quad CHOH \\ | \qquad\quad | \qquad\quad | \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{array}$$

et celle de la cocaïne sera dès lors:

$$\begin{array}{l} CH^2 - CH - CH - COOCH^3 \\ | \qquad\quad | \qquad\quad | \\ | \qquad Az-CH3 \quad CHO.CO.C^6H^5 \\ | \qquad\quad | \qquad\quad | \\ CH^2 - CH - CH^2 \end{array}$$



La structure du noyau fondamental de la cocaïne se trouve ainsi établie indépendamment de celle des alcaloïdes du groupe de l'atropine. Sur ces derniers, on arrive à des résultats analogues et le passage du ce groupe au groupe des alcaloïdes du coca a été réalisé par Einhorn (Ber. D. ch. 23, 1338) qui a pu régénérer la tropine par l'action successive de l'acide bromhydrique et de la soude sur la tropidine, provenant elle-même du dédoublement de l'anhydro-ecgonine. Récemment Willstätter et Iglauer (Ber. D. ch.   ) ont obtenu la tropine par réduction de la tropinone, produit de l'oxydation de l'ecgonine. La synthèse des dérivés de la cocaïne paraît devoir être réalisée à partir des alcaloïdes du groupe de l'atropine. Dans cette voie Willstätter a déjà réalisé la synthèse totale de la tropidine et celle de la d-cocaïne à partir de la tropinone.
